ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
СКОРОЙ ПОМОЩИ им. И.И. ДЖАНЕЛИДЗЕ»

На правах рукописи

СИЗОВА
Наталия Владимировна

ОСОБЕННОСТИ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ И ЭВОЛЮЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВИЧ У БОЛЬНЫХ В УСЛОВИЯХ МЕГАПОЛИСА

14.01.09 – инфекционные болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
Заслуженный деятель науки РФ,
действительный член РАН,
доктор медицинских наук,
профессор
Н.А. Беляков

Санкт-Петербург
2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

Актуальность проблемы

По данным многочисленных научно-литературных источников и при оценке конкретной практической обстановки, ситуацию в мире с ВИЧ-инфекцией можно охарактеризовать как пандемическую, и даже поставить в один ряд с эффектами мировых вооруженных конфликтов, как по числу унесенных жертв, так и по ущербу, который она наносит обществу. На сегодня это важнейшая демографическая, политическая, общечеловеческая и медико-социальная проблема (Покровский В.И. и др., 2001; Онищенко Г.Г., 2009).

К настоящему времени четко определены этиологические факторы заболевания, патогенетические механизмы развития заболевания, временные фазовые этапы развития заболевания, местные особенности путей передачи инфекции (Бартлет Дж. с соавт., 2012; Хоффман К., Рокштро Ю.К., 2012; Покровский В.В. и др., 2005–2013).

Намечены основные направления фармакологической коррекции патологического состояния и профилактики вторичных инфекционных и неинфекционных последствий первичного поражения иммунной системы (Покровский В.В. и др., 2010; Кравченко А.А. и др., 2011; Рахманова А.Г., Захарова Н.Г., 2011 и др.).

За прошедшие годы были достигнуты немалые успехи в профилактике, диагностике и лечении заболевания, связанного с ВИЧ, позволившие сохранить сотни тысяч жизней и приостановить быстрый рост эпидемии во многих странах. Несмотря на достигнутый прогресс, на сегодняшний день ВИЧ-инфекция остается неизлечимым заболеванием. Уникальный характер этой инфекции, способной передаваться от человека к человеку в одном и даже нескольких поколениях и оставаться бессимптомной до поздней стадии иммунодефицита, значительно усложняет задачу излечения и выздоровления.

Темпы распространения эпидемии ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге замедлились (Жолобов В.Е., 2009). Однако значительно изменился портрет вновь выявленного ВИЧ-инфицированного больного, обращающегося за медицинской

помощью. В настоящее время большое количество пациентов имеют длительные сроки инфицирования и находятся на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Значительно изменился возрастной, половой и социальный состав пациентов (Беляков Н.А., Рассохин В.В., 2013). Изменяющаяся клиническая ситуация требует постоянного совершенствования системы оказания помощи больным ВИЧ-инфекцией, а также ежегодного увеличения финансирования (Беляков Н.А., 2013; Колбин А.С., 2012).

С 2006 года в нашей стране началась широкомасштабная антиретровирусная терапия, которая как мощный эволюционный фактор может привести к изменению циркулирующих генотипов ВИЧ.

С каждым годом в мире увеличивается распространенность мутаций резистентности среди ВИЧ-инфицированных пациентов, не получавших ранее ВААРТ (первичная резистентность) (Бобкова М.Р., 2010). Распространенность первичной резистентности в экономически развитых странах составляет от 9 до 20% (Vandamme A.M. et al., 2011). В России до недавнего времени проводились лишь эпизодические исследования в регионах по мониторингу резистентности к антиретровирусным препаратам у ВИЧ-инфицированных пациентов. Отсутствие первичной резистентности ВИЧ в России связано с относительно ограниченным применением антиретровирусной терапии до 2006 года и отсутствием периода применения моно- и ди-терапии. Таким образом, циркулирование первично резистентных штаммов в России, по-видимому, является лишь вопросом времени. Появление резистентных штаммов повлечет за собой существенное увеличение расходов на лечение, так как более дешевые схемы первой линии не будут эффективны. В настоящее время в России начато тестирование на резистентность до начала высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ). Однако при распространении резистентных штаммов исследование на резистентность перед началом ВААРТ будет необходимо проводить более широко.

На современном этапе эпидемии требуется новый подход в ее осознании, оценке клинического состояния больных и назначения ВААРТ, а также

достаточного ресурсного обеспечения диспансеризации и терапии, что делает эту проблему актуальной.

Все вышеизложенное позволило сформировать цель исследования и определить задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Повышение качества и эффективности лечения ВИЧ-инфицированных больных на основе оценки клинических, иммунологических и вирусологических проявлений на разных стадиях развития эпидемии и путем определения наиболее эффективных схем антиретровирусной терапии, предотвращения и купирования побочных эффектов применяемой терапии у больных с учетом особенностей течения заболевания.

Задачи исследования

1. Исследовать особенности возрастного, гендерного, социального, клинико-иммунологического статуса первично зарегистрированных больных на разных стадиях развития эпидемии. Установить общие закономерности популяционной динамики ВИЧ-инфекции и прогнозирование ее развития в регионе.

2. Определить и оценить пути повышения качества и эффективности диагностики, диспансерного наблюдения и лечения ВИЧ-инфицированных больных в современных условиях.

3. На основании анализа применяемых схем ВААРТ на современном этапе выявить основные причины замены антиретровирусных препаратов, частоту и характер нежелательных побочных реакций.

4. Оценить распространенность различных субтипов ВИЧ в Санкт-Петербурге и формирование первичной резистентности ВИЧ, сформулировать вероятный прогноз на среднесрочную перспективу.

5. Изучить частоту возникновения резистентности и характер мутаций у пациентов, получающих ВААРТ, а также установить факторы риска формирования лекарственной устойчивости по отдельным группам препаратов.

6. Проанализировать фармакоэкономику лечения ВИЧ-инфекции на разных стадиях патологического процесса.

Изучаемые явления

Клинико-иммунологический статус ВИЧ-инфицированных пациентов на различных этапах эпидемии, диспансерный охват и его эффективность, распространенность субтипов ВИЧ и фармакорезистентность, особенности ВААРТ и ее нежелательные побочные реакции, фармакоэкономика лечения.

Объект исследования

Больные с ВИЧ-инфекцией, амбулаторные карты, организация антиретровирусной терапии, стоимость лекарственных средств, лабораторного исследования.

Научная новизна исследования

1. Проведен анализ клинико-иммунологического статуса ВИЧ-инфицированных пациентов на разных этапах эпидемии и сроках заболевания после лабораторного обнаружения ВИЧ. Впервые дана оценка эффективности длительного диспансерного наблюдения (более 12 лет), что позволяет планирование и оптимизирование терапии с учетом индивидуальных особенностей больного, состояния иммунной системы и вирусной активности.

2. Впервые изучен уровень первичной фармакорезистентности ВИЧ к основным применяемым препаратам. В Санкт-Петербурге на современном этапе и с помощью математического моделирования разработан прогноз

формирования устойчивых резистентных штаммов на среднесрочную перспективу.

3. Установлены частота возникновения вторичной фармакорезистентности и риски формирования лекарственной устойчивости с учетом стадии и тяжести заболевания, приверженность к лечению и используемые схемы фармакотерапии антиретровирусными препаратами.

4. Наиболее значимые результаты с позиций фундаментальных исследований получены по определению частичных мутаций вируса, выявлены устойчивые и неустойчивые фармакорезистентные формы ВИЧ.

5. Впервые проведена оценка стоимости прямых затрат на лечение больных с ВИЧ-инфекцией на различных ее стадиях. Определены пути оптимизации медицинских затрат на лечение ВИЧ-инфицированных пациентов.

6. Анализ клинико-иммунологического статуса пациентов на разных этапах эпидемии и оценка длительного диспансерного наблюдения позволили выработать новую стратегию мониторинга за ВИЧ-инфицированными пациентами.

Практическое значение работы

Наиболее важные клинические результаты связаны с индивидуализацией тактики ВААРТ, направленной на повышение эффективности терапии больных с ВИЧ-инфекцией, со снижением осложнений и побочных реакций, с уменьшением риска формирования фармакорезистентных штаммов вируса.

Понимание причин и характер нежелательных побочных реакций ВААРТ позволяет разработать стратегию назначения схем первой линии, замены противовирусных препаратов и внедрения терапевтического мониторинга лекарственных средств для профилактики долгосрочной токсичности.

Основываясь на факторах формирования лекарственной устойчивости, предлагаются обоснованные конкретные методики для замедления и

предотвращения вторичной фармакорезистентности к препаратам различных групп.

Изучение первичной резистентности и математическая модель ее появления на среднесрочную перспективу позволили определить экономическую базу для применения теста на резистентность перед назначением ВААРТ и выработать стратегию мониторинга фармакорезистентных форм ВИЧ в регионе.

Личный вклад автора

Участие в анализе эпидемиологической обстановки, обследование больных, сбор и анализ материалов по всем разделам исследования, освещение материалов в печати и на различных форумах.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Клинико-иммунологическая характеристика ВИЧ-инфицированных пациентов имеет отрицательную динамику во временном аспекте развития эпидемии в регионе у лиц с первично диагностируемой ВИЧ-инфекцией, что проявляется выраженной иммуносупрессией и высокой вирусологической активностью и обусловлено как поздним выявлением заболевания, так и более агрессивным его течением. Иммунологические показатели ВИЧ-инфицированных больных, являясь индикатором временных параметров заражения ВИЧ, свидетельствуют о том, что около половины людей были инфицированы в первом десятилетии текущего века.

2. Важным фактором, который необходимо учитывать при назначении ВААРТ является уклонение больных от лечения до момента клинических проявлений заболевания. У 18,3% пациентов, впервые обращающихся за медицинской помощью, лабораторно ВИЧ-инфекция была выявлена более 5 лет назад, а у 6,2% – более 10 лет назад.

3. Доминирующим субтипом в Санкт-Петербурге с момента начала эпидемии у наркопотребителей остается субтип А, который в настоящее время является основным при половом инфицировании людей. На сегодняшний день первичная лекарственная устойчивость ВИЧ в Санкт-Петербурге выявляется в единичных случаях, однако опасность увеличения этих штаммов требует периодического мониторинга.

4. Позднее начало ВААРТ и использование препаратов первого поколения в нуклеозидной основе на современном этапе приводит к тому, что 16% пациентов нуждаются в замене противовирусных препаратов в связи с нежелательными побочными явлениями или осложнениями.

5. Затраты на лечение ВИЧ-инфекции зависят от стадии заболевания, в которой находится больной; раннее начало терапии позволяет использовать препараты «первой линии», что уменьшает затраты и предотвращает развитие вторичных заболеваний.

Внедрение результатов исследования

Научные положения, разработанные при проведении исследования, используются в работе лаборатории и отделов НИИ экспериментальной медицины РАН, Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина и в учебном процессе на кафедре социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Основные результаты исследования используются в клинической практике при проведении планирования и назначения схемы лечения больных в Санкт-Петербургском государственном учреждении здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (Центр СПИДа), в Центрах СПИДа Ленинградской, Вологодской, Архангельской и Новгородской областей.

Апробация работы

Основные положения диссертации опубликованы в печати, неоднократно обсуждались на научно-практических конференциях, заседаниях Общества инфекционистов. Материалы диссертации были представлены в качестве докладов на целевых научно-практических конференциях, симпозиумах, конгрессах в России и за рубежом:

– Юбилейная научно-практическая конференция (2-е Виноградовские чтения), доклад «Фармакоэкономика ВИЧ-инфекции», 21–22 октября 2010 г. Санкт-Петербург;

– Научный симпозиум «Женщина, ребенок и ВИЧ», доклад «Фармакорезистентность ВИЧ при антиретровирусной терапии», 28 июня 2011 г. Санкт-Петербург;

– Совещание «Эпидемиологический надзор за распространенностью резистентности (устойчивости) ВИЧ к антиретровирусным препаратам и предупреждение ее развития», доклад «Эффективность, побочные действия ВААРТ и развитие фармакорезистентности ВИЧ», 20–21 сентября 2011 г. Ярославль;

– Международная научно-практическая конференция (3-е Виноградовские чтения), доклад «Характерные реакции и осложнения на ВААРТ», 18–19 октября 2011 г. Санкт-Петербург;

– Заседание Межрегиональной общественной организации «Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области», доклад «Характерные реакции на ВААРТ», 22 декабря 2011 г. Санкт-Петербург;

– Международный конгресс «Женщина, ребенок и ВИЧ», доклад «Выбор режима ВААРТ у пациента с низкой приверженностью/непереносимостью ВААРТ в России», 8–10 октября 2012 г. Санкт-Петербург;

– Международный конгресс «Женщина, ребенок и ВИЧ», доклад «ВААРТ, контроль безопасности, пути решения», 8–10 октября 2012 г. Санкт-Петербург;

– Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, report «Multicenter epidemiological study to describe prevalence of advanced stage disease among newly diagnosed HIV infected patientents in the Russian Federation», 11–15 November 2012. Glasgow, UK;

– Заседание Межрегиональной общественной организации «Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области», доклад «Новые и перспективные группы препаратов антиретровирусной терапии», 20 декабря 2012 г. Санкт-Петербург;

– Международная научно-практическая конференция «Новые технологии в диагностике, лечении и профилактике вирусных инфекций», доклад «Показания к назначению АРВТ. Выбор схемы первой линии» , 28–30 марта 2013 г. Бухара, Узбекистан;

– Международная научно-практическая конференция «Новые технологии в диагностике, лечении и профилактике вирусных инфекций», доклад «Выбор схемы ВААРТ при неэффективности схемы 1-й линии терапии», 28–30 марта 2013 г. Бухара, Узбекистан;

– Научный симпозиум «Фармакоэкономика ВААРТ», доклад «Побочные эффекты и оптимизация ВААРТ», 5 апреля 2013 г. Санкт-Петербург;

– Пятый международный женский форум, доклад «Долгосрочная эффективность АРВ-терапии. Как избежать развития резистентности?», 17 мая 2013 г. Москва;

– Научно-практический симпозиум «Женщина, ребенок и ВИЧ. Последние достижения», доклад «Современные рекомендации по назначению антиретровирусной терапии женщинам в различные периоды жизни» , 28 мая 2013 г. Санкт-Петербург;

– Научно-практический симпозиум «Женщина, ребенок и ВИЧ. Последние достижения», доклад «Побочные действия ВААРТ у женщин», 28 мая 2013 г. Санкт-Петербург;

– Международный конгресс «Нейронауки и ВИЧ-инфекция», доклад «Выбор нуклеозидной основы», 21–22 октября 2013 г. Санкт-Петербург;

– Международный конгресс «Нейронауки и ВИЧ-инфекция», доклад «Современные подходы к лечению ВИЧ-инфекции у женщин», 21–22 октября 2013 г. Санкт-Петербург;

– Межрегиональная научно-практическая конференция «Организация лечения больных ВИЧ-инфекцией в пенитенциарном секторе», доклад «Нуклеозидная основа современных схем АРТ», 15 ноября 2013 г. Казань;

– Научно-практическая конференция «Социально значимые и особо опасные инфекции», доклад «Особенности течения ВИЧ-инфекции у женщин. Вопросы приверженности», 11декабря 2013 г. Самара;

– Четвертая конференция по вопросам ВИЧ/СПИД в Восточной Европе и Центральной Азии, доклад «Анализ причин заболеваемости ВИЧ в группах риска», 12–13 мая 2014 г. Москва.

Публикации

Основные положения диссертационного исследования отражены в 37 научных работах, опубликованных в различных изданиях, в том числе 18 – в журналах, рецензируемых ВАКом, 4 главы – в руководствах и монографиях, сделано 20 докладов на различных форумах.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 277 страницах машинописного текста и состоит из введения, главы, посвященной обзору литературы, методической главы с описанием материала и методов исследования, четырех глав собственных наблюдений, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 372 отечественных и зарубежных источника. Результаты исследований представлены в 57 таблицах. Работа проиллюстрирована 54 рисунками.

ГЛАВА 1. КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

(обзор литературы)

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) – хроническое инфекционное заболевание с длительным прогрессивным течением, при котором на фоне глубокого иммунодефицита развивается множество сопутствующих и оппортунистических заболеваний [2, 71, 96]. Данная патология относится к группе медленных вирусных инфекций, характерными признаками которых являются длительный скрытый период болезни, постепенное (растянутое во времени) развитие симптомов, постоянно прогрессирующих, поражение органов и тканей с преимущественным вовлечением одной тканевой системы. Заболевание, как правило, заканчивается смертью [2, 48, 83].

Эпидемия ВИЧ-инфекции уникальна, так как раньше человечество не встречалось с возбудителем хронического процесса, который имел бы несколько путей передачи и интенсивно распространялся в обществе. По сравнению с другими вирусами передача ВИЧ зависит даже от таких причин, как особенности быта, культуры и нравов различных народов и стран [3].

1.1. Медицинские и социальные аспекты проблемы ВИЧ-инфекции

Эпидемия ВИЧ-инфекции началась в начале 80-х годов прошлого столетия, поражая определенные социальные группы общества, и первоначально казалось, что она не грозит общей популяции. За 20 лет эпидемия переросла в огромную проблему и одну из серьезнейших угроз для социального прогресса и развития человечества. В странах с широким распространением ВИЧ эпидемия уничтожает достижения цивилизации за десятки лет. Она приносит страдание больным и членам их семей, глубоко поражает социально-экономические ткани общества, разрушает его экономическую, социальную, демографическую структуры, угрожает самому существованию цивилизации [3, 28, 60, 71, 72].

Проблема ВИЧ-инфекции шире одного раздела медицины (например, инфекционных заболеваний), так как включает в себя социальные, психологические, культурологические и другие аспекты, захватывает интересы молодежной и просветительской деятельности и др. [62].

1.1.1. Эпидемиологические особенности распространения ВИЧ

На сегодняшний день особенности развития и распространения эпидемии ВИЧ-инфекции достаточно хорошо изучены [60, 71, 83, 87].

Вирус иммунодефицита человека был выявлен и верифицирован как новый возбудитель болезни в начале 80-х годов XX века. Считается, что он появился в человеческой популяции в Африке около 100 лет назад. В 1983 году в США и Франции был выделен вирус, который позднее назвали вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-1). В 1985 году в Западной Африке обнаружили новый вирус, который вызывает такой же спектр синдромов (ВИЧ-2) [13].

ВИЧ-1 является основной причиной пандемии синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД)а в мире. ВИЧ-2 оказался менее вирулентным вирусом, хотя он встречается в мире повсюду. Однако широкое его распространение отмечено только в Африке. С начала эпидемии более 60 млн. человек были заражены ВИЧ, из них почти 20 млн. больных умерло. На сегодняшний день в мире живет около 34 млн. ВИЧ-инфицированных (31,4–35,9). Мировой показатель распространенности ВИЧ-инфекции среди взрослого населения в возрасте от 15 до 49 лет составляет 0,8%. В Африке к югу от Сахары живет 69% всех ВИЧ-инфицированных. В 2011 году от СПИДа умерло 1,7 млн. человек. После Африки наиболее пораженными территориями являются страны Карибского бассейна и регионы Восточной Европы и Средней Азии, где 1% взрослого населения живет с ВИЧ [34].

В 1981 году в США были зарегистрированы первые случаи СПИДа, которые имели клинические проявления редко встречающихся заболеваний – пневмоцистной пневмонии (ПЦП) и саркомы Капоши. Вскоре подобные случаи

тяжелого иммунодефицита, при котором значительно снижались циркулирующие в крови Т-хелперные клетки, были обнаружены у больных гемофилией и наркоманов. Было установлено, что заболевание имеет инфекционную природу, передается половым путем, с кровью и ее продуктами [48, 71].

Эпидемия ВИЧ-инфекции развивается в мире более 30 лет, и в разных странах она приобрела свои черты в зависимости от преобладания тех или иных путей передачи. Россия вступила в эпидемию в конце 90-х – начале 2000-х годов и до последнего времени испытывает прессинг от инъекционного пути передачи ВИЧ [3, 95].

Первые случаи заболевания ВИЧ-инфекции в Советском Союзе были зарегистрированы в начале 80-х годов. В 1986 году были зарегистрированы случаи ВИЧ-инфекции у иностранцев, а в 1987 году уже были выявлены случаи ВИЧ-инфекции и у граждан СССР [71].

В 1988–1989 годах при парентеральном медикаментозном вмешательстве были инфицированы дети на юге России (Элиста, Волгоград, Ростов). Было сообщено о внутрибольничных вспышках ВИЧ-инфекции среди детей. С 1990 по 1995 год число ВИЧ-инфицированных росло крайне медленно за счет людей, заразившихся половым путем, и преимущественно в крупных городах, как среди гомосексуалистов, так и среди традиционно ориентированных мужчин и женщин [71]. Со второй половины 1996 года началось быстрое распространение инфекции, связанное с попаданием ВИЧ в среду потребителей инъекционных наркотиков. С 1999 года ежегодное количество новых случаев ВИЧ-инфекции удваивалось, и в 2000 году РФ заняла первое место в мире по темпам прироста новых случаев заболевания [71]. Кумулятивное число случаев ВИЧ-инфекции на 31.12.2012 года в РФ составляет, по данным официальной статистики, более 720 тыс. [95]. Оценочное количество людей, живущих с ВИЧ на территории РФ, составляет 1,5 млн. человек [72]. В 2012 году ежедневно в РФ выявлялось 198 новых случаев ВИЧ-инфекции. Пораженность населения РФ в 2012 году среди людей в возрасте 15–49 лет достигла максимального за все года показателя – 0,81%. ВИЧ продолжает распространяться среди потребителей наркотиков, в

эпидемический процесс все больше вовлекается гетеросексуальное население [95]. Рост полового пути передачи инфекции происходит в тех регионах, где эпидемия среди потребителей инъекционных наркотиков началась сравнительно давно. Эта тенденция настораживает и свидетельствует о начале генерализации локальных эпидемий, об их выходе за пределы уязвимых групп в общую популяцию населения [3, 60]. Сегодня отмечается активное вовлечение в эпидемию женщин, и, как следствие, увеличение количества детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. К концу 2012 года в РФ женщины составляли 36,3% (260,4 тыс.) от всех зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции [95].

С каждым годом растет число больных с тяжелыми формами ВИЧ-инфекции и число смертей на фоне этого заболевания, этот факт говорит о недостаточно эффективной профилактике, направленной на противодействие эпидемии [3]. По официальной статистике, на 31.12.2012 года в РФ умерло 101 576 пациентов с ВИЧ-инфекцией, у 19 371 причиной смерти явилась стадия СПИДа [95].

В Санкт-Петербурге и Северо-Западном регионе первый случай ВИЧ-инфекции был зарегистрирован в 1987 году, в последующем, так же как и в РФ в целом, ежегодно регистрировались единичные случаи. В 1996 году были выявлены первые случаи ВИЧ-инфекции среди наркозависимых. А уже в 1998 году в Санкт-Петербурге общее число впервые выявленных больных превысило количество всех зарегистрированных ВИЧ-инфицированных за предшествующие 10 лет в 4 раза, а в 1999 году – уже в 18 раз [19, 37]. Это произошло на фоне резкого увеличения внутривенного употребления психоактивных веществ (ПАВ) в городе [38].

В дальнейшем развитие эпидемии приобретает стремительный характер, и за 2000–2002 годы зарегистрировано более 20 тыс. случаев ВИЧ-инфекции. Сегодня выявление новых случаев ежегодно составляет от 3,0–4,0 тыс. человек [3, 19, 38].

В глобальном масштабе эпидемия ВИЧ-инфекции стабилизировалась, хотя выявление новых случаев ВИЧ-инфекции остается неприемлемо высоким. Растет

и общее кумулятивное число больных ВИЧ-инфекцией. По оценкам экспертов ЮНЭЙДС, общее число людей, живущих с ВИЧ, в мире достигло к концу 2011 года от 31,4 до 35,9 млн. человек. Ежегодное число новых случаев ВИЧ-инфекции уменьшилось в среднем с 3,0 млн. в 2001 году до 2,5 млн. в 2011 году. В 2011 году в мире от СПИДа умерло 1,7 (1,5–1,9) млн. человек, что на 24% меньше, чем в 2005 году (когда число людей, умерших вследствие СПИДа, составило 2,3 (2,1–2,6) млн. человек) [34].

1.1.2. Социальные проблемы ВИЧ-инфекции

Социальные проблемы ВИЧ-инфекции за прошедшие десятилетия достаточно полно описаны [3, 20, 24, 66]. ВИЧ-инфекция – это социально-значимое заболевание и, кроме медицинских проблем, больной сталкивается с социальным и/или психологическим неблагополучием. Поэтому он нуждается как во врачебной помощи, так и в психологической и социальной поддержке. В настоящее время существуют различные подходы, которые позволяют активно влиять на ВИЧ-инфицированного пациента и настраивать его на полноценную жизнь, адаптируясь к трудностям, возникающим в течение развития болезни и в процессе антиретровирусной терапии [3].

В настоящее время разрабатываются общие принципы и особенности финансового обеспечения отрасли медицины, включающие вопросы диагностики, сопровождения больных на диспансерном наблюдении (ДН), ВААРТ, социальной поддержки и госпитального лечения на фоне осложнений и при оказании специализированной помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией [64].

В итоге борьбы с эпидемией ВИЧ-инфекции сегодня создана мощная финансовая и производственная индустрия, где на одном полюсе – производители диагностикумов, реактивов, оборудования, препаратов для ВААРТ и других материальных ценностей для обеспечения технологического процесса, на другом – люди, проходящие обследование на ВИЧ-инфекцию, и больные ВИЧ-инфекцией [3].

На борьбу со СПИДом с 1981 по 2001 год человечеством было потрачено свыше 500 млрд. долл. В 2001 году был создан Глобальный фонд борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией, с помощью которого выделяется более 20 млрд. долл.

В России по приоритетному национальному проекту «Здоровье» в 2006 году на борьбу с ВИЧ и вирусными гепатитами было выделено около 3,0 млрд. руб., в 2007 году эта сумма увеличилась более чем в два раза – до 7,8 млрд. руб., в 2010 году бюджетные расходы составили 10,9 млрд. руб. [3].

Таким образом, ВИЧ-инфекция является социальной, экономической, а также демографической, политической и общечеловеческой проблемой.

1.2. Этиопатологические характеристики ВИЧ-инфекции

ВИЧ относится к семейству ретровирусов, подсемейству лентивирусов (медленных вирусов). Известность он приобрел как этиологический агент, вызывающий синдром приобретенного иммунодефицита человека [13].

Вопрос о происхождении ВИЧ долго дискутировался в литературе, и к настоящему времени найдены доказательства того, что эта инфекция является типичным зоонозом. Естественными хозяевами ВИЧ являются африканские обезьяны – шимпанзе и дымчатый мангобей [3, 13, 48, 51].

Резюмируя все полученные в результате проведенных научных исследований данные, можно отметить основные ключевые моменты.

Вирус может сохраняться в высушенном виде 4–6 дней при температуре 22 °С, а при более низкой – значительно дольше. ВИЧ погибает при температуре 56 °С в течение получаса и практически сразу при кипячении. Инактивируется этиловым эфиром, солнечным и ультрафиолетовым излучениями. Таким образом, можно констатировать, что вирус является нестойким [81]. Однако в некоторых ситуациях вирус может сохраняться достаточно долго – до 15 суток, например, в жидкой среде при температуре 23–27 °С [76].

Установлено, что период полужизни ВИЧ – около 30 часов, при этом сутки вирус находится внутри клетки, а приблизительно 6 часов вне клетки. В результате многочисленных исследований было выявлено, что в течение суток ВИЧ может образовывать около 10^{10} новых вирионов. При этом компенсаторным механизмом является значительное увеличение скорости пролиферации и созревания новых лимфоцитов вместо погибших в результате действия ВИЧ [2].

Сразу после заражения образующиеся вирионы ВИЧ идентичны между собой как братья-близнецы, затем с течением времени, фермент обратной транскриптазы начинает допускать «ошибки», и образуется множество псевдовидов, это приводит к тому, что вирус «ускользает» от иммунного ответа организма и действия противовирусных лекарств [2].

Вирусный геном состоит из 9749 нуклеотидов и кодирует 12 белков и ферментов ВИЧ. 11 генов осуществляют контроль за экспрессией регулирующих структур (LTR). Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) представляет генетический материал клеток организма, на основе которых синтезируется матричная рибонуклеиновая кислота (мРНК). Последняя является матрицей для сборки белка. Генетический материал самого вируса ВИЧ представлен рибонуклеиновой кислотой (РНК). Поэтому необходим этап сборки ДНК на матрице РНК.

Жизненный цикл ВИЧ занимает около 3-х часов с момента прикрепления вируса к мембране клетки и образования новых вирионов [76]. Первый этап жизненного цикла – это прикрепление вируса к мембране клетки-мишени. Белок вируса gp120 взаимодействует с рецептором клетки CD4 и корецептарами CCR5 или CXCR4. Затем происходит подтягивание вирусной частицы и процесс слияния мембраны клетки и ВИЧ. Попав внутрь клетки, вирус «раздевается», в результате в цитоплазме клетки освобождается РНК ВИЧ. Затем с помощью фермента обратной транскриптазы происходит процесс обратной транскрипции, в результате которого образуется копия ДНК. Образованная ДНК с помощью фермента интегразы проникает в ядро клетки и встраивается в ее геном. Встроенная в генетический материал ДНК вируса называется провирусной ДНК

или провирусом [76]. Провирус длительно сосуществует с клеткой, а при делении передается во все дочерние клетки [13].

Производство новых вирионов – это вторая часть жизненного цикла ВИЧ. Этот процесс носит спорадический характер и происходит лишь в некоторых зараженных клетках. Производство новых вирионов начинается, когда длинные концевые повторы (LTR) инициируют транскрипцию вирусных генов. В результате ферменты клетки-хозяина синтезируют РНК-копии провируса – генетический материал новых вирусных частиц. Отдельные цепи РНК являются матричными мРНК для производства структурных белков и ферментов, которые затем войдут в новые вирионы. Белки синтезируют клеточный аппарат. Каждый вирион образуется из множества копий 2-х различных белковых молекул в соотношении 20:1. Из них формируется капсула, которая окружает РНК и ферменты в зрелом вирионе. При отпочковании от клетки вирус окружается частью клеточной мембраны. Сформированная оболочка ВИЧ содержит белок, состоящий из двух гликопротеидов gp120 и gp41. Первый выступает из мембраны в виде шипа и связывается с CD-4-рецептором, а gp41 – представляет стержень, который погружается в клеточную мембрану при заражении новой клетки. Эти копии определяют способность заражать ВИЧ новые клетки. Геном ВИЧ содержит шесть регуляторных генов. Регуляторные гены, кодирующие соответствующие белки, также влияют на другие структурные и регуляторные гены, по сути, на самих себя. Регуляторные механизмы по отдельности или совместно определяют следующие варианты сосуществования вируса и клетки: активная репликация вируса; устойчивый умеренный уровень размножения вируса; состояние покоя [13, 48].

1.2.1. Иммунопатогенетические особенности ВИЧ-инфекции

К настоящему времени подробно изучены вопросы поведения ВИЧ в организме человека: основные пути инфицирования, проникновение в клетки и ткани, взаимодействие иммунных и не иммунных клеток в ходе патогенеза ВИЧ-

инфекции. Подробно описаны механизмы функционирования дендритных клеток, макрофагов и др. в выполнении основных задач в норме и при ВИЧ-инфекции. Представлена современная картина дисфункции иммунной системы как следствия ее хронической активации, приводятся данные, касающиеся механизмов нарушения не лимфоидных клеток, тканей и систем организма (нервная, почечная, сердечно-сосудистая). Особое внимание уделено вопросам тропизма и латентности ВИЧ [48, 51, 255, 266, 346].

Как и все вирусы, ВИЧ является облигатным паразитом и способен к размножению только в чувствительных к нему клетках. Ведущим звеном патогенеза ВИЧ-инфекции является глубокое нарушение функции иммунной системы, в первую очередь связанное с массивной деструкцией Т-лимфоцитов, имеющих тропные к вирусу рецепторы и корецепторы [11, 40, 41, 76]. В перечне клеток, способных служить непосредственной мишенью для ВИЧ, помимо CD4+ Т-лимфоцитов, находятся и другие клетки. Основным условием инфицирования клетки вирусом является наличие на ее поверхности двух рецепторов – CD4 – и одного из двух корецепторов – CCR5 и CXCR4. Этому условию удовлетворяют клетки гемопоэтического ряда – моноциты, макрофаги, дендритные клетки слизистой оболочки, В-лимфоциты, NK-клетки, стволовые клетки, клетки центральной нервной системы (ЦНС), задействованные в иммунном ответе, – микроглиальные клетки, астроциты, олигодендроциты, клетки капиллярного эндотелия. Помимо этого, вирус способен присоединиться и размножаться в клетках кишечного эпителия, купферовских клетках печени, клетках плацентарного трофобласта и некоторых других. Эти клетки не являются основными продуцентами вируса, и их вклад в общий уровень вирусной нагрузки (ВН) организма невелик. Однако особенности существования ВИЧ в разных компарментах приводят к формированию генетически различающихся между собой вариантов вируса, что способствует повышению его разнообразия и, в конечном счете, микроэволюции, позволяющей вирусу успешно размножаться и сопротивляться действию лекарственных препаратов и иммунной системы на всех стадиях инфекции [48, 316].

Как известно из многочисленных исследований, наружный оболочечный гликопротеин gp120 присоединяется к CD4-рецептору клетки-мишени. Это позволяет gp120 связываться с корецепторами CCR5 и CXCR4 на поверхности клетки-мишени. После этого происходит внедрение гликопротеина gp41 в мембрану клетки CD4, что приводит к слиянию оболочки вируса и клеточной мембраны с образованием поры, через которую сердцевина вируса переносится в цитоплазму клетки. Затем с помощью обратной транскриптазы синтезируются ДНК-копии РНК-генома вируса. Провирусная ДНК переносится в ядро клетки и встраивается в ДНК инфицированной клетки при помощи вирусного фермента интегразы. Дальше происходит процессинг транснулированных вирусных белков вирусными протеазами с последующей сборкой новых вирионов, которые высвобождаются из клетки и инфицируют новые клетки-мишени, завершая жизненный цикл вируса. После инфицирования вирус проникает в лимфоидную ткань желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), то есть в лимфотическую ткань тонкого кишечника, и сохраняется там. На ранней стадии инфекции происходит размножение вируса в лимфоидной ткани ЖКТ с подъемом вирусной нагрузки до высоких значений, что часто сопровождается клиническими симптомами «острого ретровирусного синдрома» и резким уменьшением количества активированных иммунных клеток и клеток памяти большей частью в лимфоидной ткани ЖКТ [2].

Избирательное снижение количества клеток CD4 в лимфоидной ткани ЖКТ сохраняется, несмотря на проведение антиретровирусной терапии, в результате которой количество CD4 в периферической крови часто возвращается к норме. Репликация ВИЧ осуществляется постоянно, хотя в течение большей части периода хронической инфекции клинические симптомы отсутствуют [2, 13, 48].

Основной характеристикой патогенеза ВИЧ-инфекции является тотальный иммунодефицит, ведущая причина которого, в свою очередь, заключается в прогрессирующем снижении количества и функции CD4+ Т-хелперных клеток. При этом характер первичного заселения чувствительных клеток варьирует в зависимости от пути заражения ВИЧ. На ранних стадиях основными клеточными

мишенями являются макрофаги и (в меньшей степени) моноциты, на поздних стадиях наиболее уязвимы CD4+ Т-клетки. Процессы активации и репликации ВИЧ идут одновременно и параллельно, усиливая друг друга, и постепенно запас CCR5+клеток истощается. Чтобы выжить, вирусу приходится «осваивать новую территорию» – популяцию CXCR4+ Т-клеток, благо они находятся вокруг в достатке. В этот период и происходят мутационные события, результатом которых становится смена штамма вируса CCR5 в X4, в качестве промежуточного варианта выступает CCR5X4. К этому моменту число иммунокомпетентных клеток – не только CD4+, но и CD8+, уже заметно снижено, поэтому клеточная противовирусная защита работает неэффективно, и избежать уничтожения удается все большему числу инфицированных хелперов [11, 13]. Секретируемый белок Nef, образующийся в избытке при размножении в CD4+ Т-клетках, проникает в мононуклеарные клетки и подавляет в них синтез CD4-рецептора, тем самым препятствуя заражению CCR5 – моноцитов ВИЧ. Так происходит постепенное вытеснение CCR5-мишеней и замещение их мишенями для X4-варианта. На ранних стадиях основными клеточными мишенями являются макрофаги и (в меньшей степени) – моноциты, на поздних стадиях наиболее уязвимы CD4+ Т-клетки. По мере размножения X4-варианта ВИЧ в процесс вовлекается вилочковая железа, клетки-предшественники, большинство из которых имеет CXCR4, становятся новой жертвой вируса, и восполнение убывающего числа CD4+ Т-клеток становится все более проблематичным. В этот период инфекции гибель Т-хелперов начинает носить лавинообразный характер. Происходит резкое сокращение популяции CD4+ Т-клеток, которое знаменует собой переход от асимптоматической стадии к последующим стадиям ВИЧ-инфекции. Пусковым механизмом описанной последовательности событий является активация иммунной системы и, главным образом, Т-клеток, чувствительных к ВИЧ; на этой позиции сейчас стоит большинство ученых [2, 13, 96, 209].

Основная характеристика ВИЧ-инфекции – системная активация иммунной системы. В основе концепции ВИЧ-индуцированной хронической иммунной

активации находится факт очевидной связи между прогрессированием инфекции и генерализованной активацией иммунной системы у инфицированных людей. Проявления активации заключаются в повышенной концентрации активированных клеток, включая Т- и В-лимфоциты и естественные киллеры, а также в высоком уровне содержания противовоспалительных цитокинов и хемокинов [11, 13].

Принципиальным отличием (патогномоничным признаком) патогенеза инфекции, вызываемой ВИЧ у человека, является избыточная активация иммунитета, которая является основной причиной гибели CD4+ Т-клеток и неизбежно приводит к СПИДу. Согласно модели хронической иммунной активации, репликация ВИЧ и связанное с ней постоянное присутствие антигенов вируса в лимфоузлах стимулирует пролиферацию CD4+ (а также CD8+) Т-клеток с образованием активированных (эффекторных) клеток. Ключевым событием, приводящим к постоянной и прогрессирующей убыли CD4+ Т-клеток становится образование и последующее инфицирование активированных клеток. Повышение содержания вирусных частиц в организме приводит к увеличению доли активированных клеток, что, в свою очередь, создает основу для дальнейшего размножения вируса – и т. д. [11, 13, 15].

В последние годы внимание ученых в качестве дополнительного объяснения феномена ВИЧ-ассоциированой иммунной активации привлекла гипотеза микробной транслокации. Вирус преимущественно размножается в активированных CD4+ Т-клетках и уничтожает их за несколько дней после инфицирования. Так как эффекторным активированным клеткам необходимо несколько недель, для того чтобы вернуться в состояние покоя, большинство инфицированных CD4+ Т-клеток погибает, не успевая при этом превратиться в клетки памяти. Некоторые активированные клетки инфицируются по пути к состоянию покоя. Считается, что они в этот момент пермиссивны для заражения, но не для экспрессии вирусного генома. Эти клетки являются в дальнейшем резервуаром инфекции и сохраняют после реактивации способность к продукции

вируса. Причиной такой реактивации может стать действие цитокинов или встреча с антигеном [13].

Таким образом, механизм постинтеграционной латентности реализуется для вируса, попавшего в активированные Т-клетки, успешно осуществившего реакцию обратной транскрипции и успевшего встроить провирус в хозяйскую хромосому. Клетки, содержащие вирус в интегрированном состоянии, составляют меньшинство среди латентно инфицированных Т-клеток (ЛИТК), зато главная характеристика этих резервуаров – высокая стабильность. В течение срока жизни ЛИТК практически не экспрессируют белков ВИЧ и поэтому не распознаются цитотоксическими клетками иммунной системы. Прожив около полугода, такая клетка либо гибнет, либо делится вместе с провирусом, обеспечивая ему почти «бессмертие». Популяция инфицированных макрофагов и моноцитов значительно уступает по размерам пулу инфицированных Т-клеток памяти, однако срок жизни макрофагальных клеток гораздо больше, поскольку они устойчивы к цитопатическому действию ВИЧ. Это делает их идеальными объектами для формирования резервуаров [13].

Вследствие комплексного взаимодействия между ВИЧ и иммунной системой существует много различных гипотез о том, как ВИЧ вызывает выраженный иммунодефицит. Недавние работы обеспечили подходы к пониманию того, как ВИЧ вызывает массовую гибель CD4+ клеток и нарушает функцию В-лимфоцитов. Структурные и иммунологические нарушения клеток слизистых оболочек встречаются раньше, чем в крови, что свидетельствует о противовирусной функции мукозного иммунитета. У ВИЧ-инфицированных пациентов не развиваются оппортунистические инфекции в течение многих лет, пока уровень CD4+ лимфоцитов не снизится до критического [2, 48].

В настоящее время увеличивается тенденция к расшифровке механизмов ВИЧ-инфекции и пониманию того, почему она не контролируется иммунной системой. Эволюция иммунной системы дает возможность распознать и установить иммунные ответы, которые способны удалять антигены и патогены из организма. Получены данные о том, что ВИЧ способствует подъему дефектного

иммунного ответа, для того чтобы обойти врожденный иммунитет. Одним из часто встречающихся признаков ВИЧ-инфекции является снижение числа CD4-Т-лимфоцитов в периферической крови. Это происходит не только во время клинических проявлений заболевания, но и в латентном периоде. Причины резкого снижения CD4-Т-лимфоцитов в периферической крови различны. Это и непосредственная гибель клеток, как результат действия вируса; апоптоз, которому подвергаются как CD4, так и CD8 лимфоциты больных с ВИЧ-инфекцией; аутоиммунный механизм; цитотоксическое действие на ВИЧ-инфицированные клетки фактора некроза опухолей; нарушения в транспортировке CD4-Т-лимфоцитов. Механизм уменьшения числа CD4-Т-лимфоцитов пока еще не совсем понятен. Вероятно, что ведущую роль играет скорость образования новых CD4-клеток. Постоянное напряженное обновление CD4-клеток, по мнению ряда экспертов, приводит к истощению резерва иммунной системы [2, 40]. Видимо, поэтому в клинической практике не рекомендуется применение иммуностимуляторов.

При длительном хроническом течении ВИЧ-инфекция вызывает нарушения не только в клеточном, но и в гуморальном иммунитете. ВИЧ так же действует на В-лимфоциты, активизируя их, при этом увеличивается синтез иммуноглобулинов и, особенно, IgG. Снижение В-клеточной гиперактивности отмечается после уменьшения ВИЧ-вирусемии вследствие применения ВААРТ. Показано, что ВИЧ может воздействовать прямо на Т- и В-лимфоциты и макрофаги, на клеточной поверхности которых имеются взаимодействующие между собой рецепторы и корецепторы, позволяющие вирусу внедряться и реплицироваться в клетках иммунной системы. Наивные и покоящиеся лимфоциты обладают толерантностью и не подвергаются инфицированию ВИЧ. Дифференцированные лимфоциты, активированные различными антигенами и в том числе ВИЧ, интенсивно активируются и гибнут от инфицирования апоптозом или некрозом.

1.2.2. Генетическое разнообразие ВИЧ и особенности мутаций

Генетическое разнообразие ВИЧ является прямым следствием особенностей его быстрого репликативного цикла, в результате которого в организме зараженного человека образуются миллиарды новых вирусных частиц непрерывно. При этом в день формируется до миллиона вирусных частиц, содержащих хоть одну мутацию. Другим источником формирования разнообразия ВИЧ является процесс рекомбинации, заключающийся в обмене участками РНК между разными генетическими вариантами вируса. Это событие в случае коинфекции или суперинфекции двумя или более штаммами ВИЧ происходит практически неизбежно [2, 13, 31, 345]. Способность ретровирусов выполнять уникальную, ни у одного живого объекта более не встречающуюся реакцию – обратную транскрипцию – имеет важные последствия для жизни самих ретровирусов и их хозяев. В частности, одним из наиболее характерных свойств ВИЧ является его непревзойденная изменчивость (вариабельность) [2, 13, 48].

Обратная транскрипция, в отличие от многих других реакций матричного синтеза – процесс, слабо подкрепленный специальными корректирующими механизмами. Это означает, что всякая случайно возникшая в ходе обратной транскрипции мутация имеет большие шансы закрепиться в потомстве. Репликация ВИЧ характеризуется чрезвычайно высокой частотой спонтанных мутаций (в среднем происходит от 1 до 10 ошибок на один цикл репликации). Результатом значительной скорости репликации вируса и повышенной частоты мутаций вируса в пределах одного хозяина (человека) становится накопление множества близких вариантов вируса, которые называются квазивидами, вот почему ВИЧ называют вирусом, имеющим квазивидовую (псевдовидовую) природу. Большое количество вариантов ВИЧ составляет основу для его быстрой эволюции (например, в случае применения антиретровирусных препаратов), однако даже в отсутствие факторов эволюционного отбора вирус продолжает существовать в виде так называемого «роя» из близкородственных в генетическом отношении, но неодинаковых вирусов. Уникальной особенностью

ретровирусов, отличающей их от других вирусов, содержащих РНК, является то, что плюс-геном вирусных частиц после проникновения в клетку не принимает участия ни в транскрипции, ни в трансляции, а становится основой для формирования интегрированного в хромосому провируса, последовательность ДНК которого в дальнейшем служит матрицей для синтеза вирусной мРНК и последующих событий размножения вируса [13, 48].

Следствием способности к интеграции стала другая отличительная черта ретровирусов, в том числе ВИЧ, – одновременное существование в активно реплицирующейся форме и в форме латентного вируса. Стратегия репликации ВИЧ основана на заражении чувствительных клеток при контакте с инфекционными вирусными частицами или (что происходит гораздо чаще) при контакте инфицированных клеток с неинфицированными и направлена на установление долгосрочной персистирующей инфекции, способной распространяться как вертикально (при делении клеток), так и горизонтально (от клетки к клетке). После проникновения в клетку РНК ВИЧ служит матрицей для синтеза двухцепочечной ДНК при участии фермента обратной транскриптазы. На последующих этапах происходит интеграция полученной ДНК в хромосому клетки-хозяина, и наступает этап собственно размножения ВИЧ [13, 96].

Сочетание мутационного и рекомбинационного процессов в эволюции ВИЧ привело к существованию того разнообразия ВИЧ, которое наблюдается сегодня. Выделяют три группы ВИЧ-1 – M, N и O. В группе M, в свою очередь, на основании анализа целого генома различаются от 14 до 18 подтипов, обозначаемых буквами A, B, C, D и т. д. По числу вызванных случаев ВИЧ-инфекции в мире лидирует подтип C (Южная Африка и Азия), а в развитых странах наиболее распространен подтип B. Эпидемия ВИЧ-инфекции в России и странах СНГ была вызвана вариантом подтипа A, который продолжает доминировать на этих территориях. Генетические формы ВИЧ, образующиеся в результате рекомбинации вирусов разных подтипов и встречающиеся достаточно часто, называют циркулирующими рекомбинантными формами (CRF), обозначая их буквами, соответствующими родительским подтипам (например, CRF02_AG).

ВИЧ является типичным и в силу колоссального интереса ученых – наиболее хорошо изученным представителем семейства ретровирусов. Отличительной особенностью вирусов этого семейства является способность осуществлять реакцию синтеза двухцепочечной ДНК на матрице РНК [13].

Описан феномен раннего доминирования CCR5-штаммов. На ранних стадиях инфекции из крови практически всегда выделяются только CCR5-штаммы вируса; более того, если на более поздних стадиях присутствуют вирусы обеих фенотипов, то передаваться партнеру будет лишь один – CCR5-штамм ВИЧ независимо от пути передачи. Причины этого явления окончательно не выяснены.

Смена фенотипа в ходе ВИЧ-инфекции происходит в процессе заболевания и на фоне ВААРТ. Этот факт известен давно: по мере развития инфекции у большинства пациентов (по крайней мере, на последних стадиях) происходит смена фенотипа ВИЧ с преобладанием X4-варианта. Этот момент приблизительно совпадает с началом ускоренного уменьшения числа CD4-Т-лимфоцитов и развития симптомов ВИЧ-инфекции и СПИДа [13, 346].

С каждым годом в мире увеличивается распространенность мутаций лекарственной устойчивости ВИЧ среди пациентов, которые не получали ранее ВААРТ (первичная или передающаяся резистентность). Частота встречаемости первичной фармакорезистентности в некоторых странах составляет от 9 до 20% . Первичная резистентность ВИЧ наблюдается в большинстве стран Европы (5–10%) [Европейские рекомендации по лекарственной устойчивости]. В России до недавнего времени проводились лишь эпизодические исследования в регионах по мониторингу лекарственной устойчивости к антиретровирусным препаратам (АРВП) у ВИЧ-инфицированных лиц. Отсутствие передаваемой резистентности ВИЧ в России связано с относительно ограниченным применением антиретровирусной терапии до 2005–2006 годов. Быстрое расширение доступа к антиретровирусной терапии в последние годы может в будущем привести к увеличению частоты первичной резистентности. Бесконтрольное назначение ВААРТ пациентам с низкой приверженностью, к которым относятся потребители

иньекционных наркотиков, может привести к циркуляции резистентных штаммов вируса в России [8, 10, 96].

1.2.3. Особенности эволюции резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам

Развитие резистентности связано с мутационными процессами, происходящими в геноме вируса под действием различных эволюционных факторов. Мутационный процесс у ВИЧ, как и любого другого биологического объекта, носит случайный характер, происходит постоянно и не имеет какой-либо направленности. У пациентов, не получающих терапию, точечные мутации образуются 10 000–100 000 раз в день [2, 13, 48].

Антиретровирусные препараты являются тем эволюционным фактором, который позволяет «оформить» мутации, приводящие к лекарственной устойчивости ВИЧ. В пределах популяции всегда существуют варианты вируса, несущие определенные мутации, связанные с устойчивостью к антиретровирусным препаратам. Под действием АРВП (фактора эволюции) начинаются микроэволюционные процессы. Изучение лекарственной устойчивости ВИЧ проводится в двух направлениях: оценка уровня первичной (передающейся) лекарственной устойчивости и анализ фармакорезистентности у пациентов, принимавших антиретровирусные препараты [10].

Частые ошибки в работе обратной транскриптазы ВИЧ и быстрая репликация вируса со временем приводят к генетической разнородности. Назначение препаратов, которые подавляют репликацию ВИЧ в субклинических дозах, приводит к отбору резистентных штаммов [106, 116, 162].

Пул латентно инфицированных клеток сформировывается уже на начальных стадиях ВИЧ-инфекции, при этом доля их никогда не превышает 0,05%, то есть на два порядка меньше, чем доля продуктивно инфицированных клеток. В отсутствие лечения наблюдается примерное равновесие между формированием и гибелью латентно инфицированных клеток. После назначения ВААРТ ситуация меняется. Начало ВААРТ характеризуется быстрой гибелью

инфицированных CD4+ Т-лимфоцитов, продуцирующих большую часть вирусных частиц: время полужизни этих клеток составляет один день. После того, как уровень вирусемии снижается до неопределяемого, наступает вторая фаза в состоянии популяции вируса, когда основным источником новых вирусных частиц становятся труднодоступные для лекарств макрофаги. Они тоже погибают, но медленнее: время полужизни для них – две недели. При успешном лечении в этом периоде вирус найти в крови практически невозможно, однако вирусные частицы продолжают образовываться на очень низком уровне за счет реактивации латентно инфицированных клеток и их редкого деления. Действию лекарства латентно инфицированные клетки в период покоя не поддаются, и ограничить размножение вируса можно только в реактивированных клетках [13].

Подсчитано, что у пациентов, получающих ВААРТ, резервуар клеток памяти в среднем стабилен около 44 мес и содержит всего 106 клеток. С учетом частоты реактивации полное искоренение резервуаров ВИЧ потребует приблизительно 73 года, и это при самом благоприятном раскладе событий. Таким образом, даже при полном и длительном сдерживании виремии ВААРТ не в состоянии элиминировать вирус из организма. Отмена ВААРТ приводит к восстановлению виремии в среднем в течение двух недель. Дополнительная проблема, связанная с существованием резервуаров вируса, заключается в том, что они выполняют функцию «архивирования» вируса. В ходе размножения ВИЧ непрерывно происходит образование клеток, содержащих новые варианты вируса (среди которых могут быть и устойчивые к действию ВААРТ), часть из которых превращается в клетки памяти. Так создается фонд генетического разнообразия, который вирус может в любой момент использовать на благо собственной эволюции. Поскольку ВААРТ оказывается беспомощна в решении проблемы существования резервуаров ВИЧ, очевидна необходимость разработки принципиально новых подходов к лечению. Основной интерес сосредоточен на стратегиях «вывода» клеток из состояния латентности – ведь именно тогда вирус становится уязвимым. Идеально подобранный для этого агент должен индуцировать экспрессию латентного ВИЧ, но не вызывать глобальной активации

Т-клеток. Учитывая, что эффективность размножения ВИЧ тесно связана с активированным состоянием клетки, сделать это будет очень трудно [48].

Лекарственная устойчивость ВИЧ формируется при субоптимальных концентрациях антиретровирусных препаратов в крови пациента, то есть тогда, когда не удается полностью подавить репликацию вируса. Причины, приводящие к субоптимальной концентрации антиретровирусных препаратов, известны. Это и недостаточные дозы препаратов, лекарственные взаимодействия, токсические эффекты, снижение биодоступности, но в первую очередь, плохая приверженность к терапии пациента. Наиболее опасным в плане формирования устойчивости ВИЧ является уровень приверженности от 70 до 95%. Выше 95% – отмечается эффективное подавление репликации вируса, ниже 70% – «не срабатывает» селективный фактор. Невыполнение назначений при ВААРТ всего лишь в течение нескольких недель может привести к потере эффективности схемы, отбору штаммов, устойчивых не только к данной комбинации препаратов, но и, возможно, к другим АРВП, которые пациенту не назначались (перекрестная резистентность) [13, 85, 92].

Разные антиретровирусные препараты обладают разным генетическим барьером. Генетический барьер определен как количество необходимых мутаций, которые формируют резистентность к антиретровирусным препаратам. К препаратам с низким генетическим барьером относятся те, у которых одна точечная мутация в геноме ВИЧ может вызвать высокий уровень резистентности [13, 109]. К ним относятся препараты из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) ламивудин и эмтрицитабин, ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ) первого поколения – эфавиренз и невирапин, энфувиртидом (ингибитор слияния) и нелфинавиром (ингибитор протеазы). Препараты с умеренным генетическим барьером потребуют несколько мутаций для формирования резистентности ВИЧ. К ним относятся НИОТ – аналоги тимидина, диданозин, абакавир и тенофовир, а также большинство небустированных ингибиторов протеазы (ИП). Препараты с высоким генетическим барьером требуют большого количества мутаций для формирования

резистентности. Это бустированные ритонавиром ИП такие, как дарунавир, типранавир. Когда для развития резистентности необходимы множественные мутации, они возникают последовательно, а не одновременно [2, 46, 48].

Факторы, приводящие к формированию резистентности ВИЧ, хорошо изучены и описаны [2, 10, 48]. Однако все эти результаты получены на зарубежных выборках, в то время как в России подобные исследования не проводились и/или не опубликованы.

В России нормативным документом, устанавливающим правила тестирования лекарственной устойчивости ВИЧ, являются Методические рекомендации № 5956-РХ от 06.08.2007 г. «Определение чувствительности вируса иммунодефицита человека к лекарственным препаратам» [52].

Европейские эксперты рекомендуют определение профиля резистентности до начала ВААРТ с учетом того, что уровень первичной устойчивости в большинстве стран Европы составляет от 5 до 10%. Соответственно, систематическое определение лекарственной устойчивости ВИЧ до начала ВААРТ в нашем регионе пока остается нецелесообразным. Первичная лекарственная устойчивость ВИЧ в Санкт-Петербурге пока не выявляется, что, по-видимому, обусловлено достаточно коротким применением ВААРТ [3, 31].

Однако эффективность антиретровирусной терапии может быть ограничена такими факторами, как отсутствие доступа к противовирусным лекарственным средствам, низкая приверженность пациента к терапии, плохая переносимость препаратов, развитие лекарственной устойчивости ВИЧ [9, 70, 93, 106].

Сформировавшаяся резистентность ВИЧ к антиретровирусным препаратам ограничивает возможность лечения, заставляет прибегать к более сложным, дорогостоящим схемам. Иногда, чтобы добиться подавления резистентных штаммов ВИЧ, приходится переходить и на более токсичные препараты [92].

1.3. Клинические проявления ВИЧ-инфекции на ранних и поздних стадиях развития заболевания

В нашей стране принята и используется классификация ВИЧ-инфекции, предложенная в 1989 году В. И. Покровским и модифицированная в 2006 году [73]. Она включает следующие этапы:

1. Стадия инкубации.

2. Стадия первичных проявлений.

Варианты течения: А – бессимптомное; Б – острая инфекция без вторичных заболеваний; В – острая инфекция с вторичными поражениями.

3. Субклиническая стадия.

4. Стадия вторичных заболеваний.

4А – потеря массы тела менее 10%; грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых оболочек; опоясывающий лишай; повторные фарингиты, синуситы.

Фазы: прогрессирование в отсутствие антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии; ремиссия (спонтанная, после антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии).

4Б – потеря массы тела более 10%, необъяснимая диарея или лихорадка более одного месяца; повторные стойкие вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов; локализованная саркома Капоши, повторный или диссеминированный опоясывающий лишай.

Фазы: прогрессирование в отсутствие антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии; ремиссия (спонтанная, после антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии).

4В – кахексия – генерализованные вирусные, бактериальные, микобактериальные, грибковые, протозойные, паразитарные заболевания, в том числе: кандидоз пищевода, бронхов, трахеи, легких, пневмоцистная пневмония, злокачественные опухоли, поражения ЦНС.

Фазы: прогрессирование в отсутствие антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии; ремиссия (спонтанная, после антиретровирусной терапии, на фоне антиретровирусной терапии).

5. Терминальная фаза .

Бартлетт Дж., Галант Дж., Фам П. (2012) выделяют следующие стадии течения ВИЧ-инфекции у пациентов, не получающих ВААРТ:

– инфицирование (2–3 недели);

– острый ретровирусный синдром (2–3 недели);

– исчезновение клинических симптомов + сероконверсия (2–4 недели);

– бессимптомная хроническая ВИЧ-инфекция (8 лет);

– симптоматическая ВИЧ-инфекция (1–3 года), смерть.

Инкубационный период при ВИЧ-инфекции начинается от момента инфицирования до развития острых проявлений заболевания и/или выработки антител и составляет чаще всего 2–3 недели, но может увеличиваться и до 6 мес, в редких случаях – дольше. В этот период осуществляется быстрая репликация вируса, у больного еще нет антител, и вирус по мере его размножения можно обнаружить методами, определяющими его антигены (определение белка p24, нуклеиновых кислот) [2, 32].

Вслед за ним у 50–90% инфицированных людей появляются симптомы острого ретровирусного синдрома (ОРС) или так называемой острой фазы ВИЧ-инфекции, во время которой возникают различные клинические симптомы и синдромы заболевания.

Клинические проявления острой ВИЧ-инфекции разнообразны, в их основе лежат как инфекционные, так и неинфекционные факторы [2, 12, 22, 54].

Проявления ОРС варьируют от субклинического течения до форм, требующих госпитализации. Типичные симптомы появляются в период от 2 до 8 недель с момента заражения и включают лихорадку, повышенную ночную потливость, усталость, похудание, фарингит, сыпь, лимфаденопатию, миалгию, головные боли, тошноту, рвоту и диарею. По частоте: лихорадка бывает в 96% случаев, лимфаденопатия – 74%, фарингит – 70%, эритематозно-

макулопапулезная сыпь на лице, туловище, конечностях – 70%, миалгии или артралгии – 54%, усталость – 70–90% [71].

Реже встречаются такие симптомы, как головная боль, тошнота, рвота, диарея, а также гепатоспленомегалия, молочница, снижение массы тела. Иногда эти проявления называют «мононуклеазоподобный синдром». У 12% больных выявляются различные неврологические нарушения, которые характеризуются развитием асептического менингита или менингоэнцефалита, периферической нейропатии или радикулопатии, парезом лицевого нерва, нарушением познавательных функций или психозом. У части больных развиваются вторичные заболевания (герпетическая инфекция, кандидоз, пневмоцистная пневмония). У части больных острая ВИЧ-инфекция может протекать бессимптомно, а у части больных – по гриппоподобному типу [83].

Продолжительность острой ВИЧ-инфекции в среднем составляет 3 недели, но может затягиваться до нескольких месяцев [48, 71].

Со временем острая фаза ВИЧ-инфекции переходит в субклиническую, которая может продолжаться от 1 года до 7 лет, иногда при неблагоприятном течении острая фаза может перейти в фазу вторичных заболеваний. Во время субклинической стадии у пациентов при осмотре часто диагностируется персистирующая генерализованная лимфоаденопатия (ПГЛ), и в среднем со скоростью 50 кл/мкл в год происходит снижение уровня Т-лимфоцитов с рецепторами CD-4 (CD4-лимфоцитов) в крови. Затем по истечению времени наступает стадия вторичных проявлений ВИЧ-инфекции, характеризующаяся более активной репликацией ВИЧ, все усугубляющимся иммунодефицитом и появлением на фоне иммуносупрессии различных инфекций грибковой, бактериальной, вирусной этиологии. Пациенты в этот период часто страдают от рецидивирующих заболеваний верхних дыхательных путей, таких как: трахеобронхиты, гаймориты, фарингиты, синуситы. Появляются проблемы с кожей, слизистыми. В этот период у пациентов часто рецидивирует простой герпес, Herpes Zoster, орофарингеальный кандидоз, себорейный дерматит, грибковые поражения кожи [22, 71]. Часто развиваются различные

неврологические нарушения [2, 71, 77]. Клетки ЦНС имеют CD4- и ко-рецепторы, что делает их уязвимыми к ВИЧ. В этой связи у значительной части больных развиваются выраженные нарушения функции нервной системы, которые могут приводить к потере профессиональных навыков и к инвалидизации. Ранние отклонения в восприятии собственного заболевания и окружающего мира, наслаивающиеся на неврологические и инфекционные процессы в организме, отрицательно влияют на приверженность больных к терапии [9, 70]. Нервная система стоит на втором месте после иммунной по частоте поражения органов и систем при ВИЧ-инфекции, что связано с наличием патогенетических механизмов поражения как периферической, так и центральной нервной системы [36].

Развиваются оппортунистические инфекции, прежде всего, туберкулез [26, 69], которые являются лидирующей причиной заболеваемости и смертности среди больных с ВИЧ-инфекцией. Также поражается желудочно-кишечный тракт, почки, костная система [77, 364].

ВИЧ-инфекция приводит к иммуносупрессии, вследствие которой происходит активация и/или заражение оппортунистической инфекцией (ОИ). Установлено, что многие ОИ и ВИЧ-инфекция взаимообразно активируют друг друга. Это приводит к увеличению вирусной нагрузки ВИЧ, прогрессированию и распространению ВИЧ-инфекции. Когда у больного начинают появляться различные вторичные заболевания, связанные с ВИЧ-инфекцией, устанавливается 4-я стадия заболевания [71].

После появления высокоактивной антиретровирусной терапии, которая меняет всю клиническую картину, эксперты стали говорить как о естественном течении заболевания, так и о ВИЧ-инфекции на фоне ВААРТ.

ВААРТ может остановить прогрессирование ВИЧ-инфекции:

– в связи с тем, что у 50–70% больных вирусемия снижается до неопределяемого уровня;

– благодаря повышению ежегодно приблизительно на100 клеток CD4-Т-лимфоцитов;

– вследствие улучшения иммунитета противовирусная терапия предупреждает или блокирует оппортунистические инфекции и/или злокачественные опухоли;

– часто отпадает необходимость в первичной и вторичной профилактике и/или лечении оппортунистических инфекций;

– как следствие увеличивается продолжительность жизни больных;

– сохраняется профессиональная и социальная активность пациентов.

Однако следует учитывать, что не у всех больных, получающих ВААРТ, отмечается положительная динамика, и у них возможно дальнейшее прогрессирование ВИЧ-инфекции с развитием оппортунистических инфекций и вторичных заболеваний [71].

1.4. Диагностика ВИЧ-инфекции

Ретроспективный анализ результатов многочисленных исследований показывает, что при подозрении на острую ВИЧ-инфекцию необходимо соблюдать особую внимательность при сборе анамнестических данных и при клиническом обследовании. У пациентов с атипичными или длительными гриппоподобными проявлениями, а также с мононуклеозоподобным синдромом при отсутствии антител к ВИЧ необходимо заподозрить ВИЧ-инфекцию и включить ее в дифференциально-диагностический ряд [54]. Для диагностирования острой ВИЧ-инфекции определяют РНК ВИЧ с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) или антигена р24. Антитела к ВИЧ у 90–95% больных появляются в течение 3-х мес (при использовании тест-систем четвертого поколения, этот срок уменьшается до 6 недель) после заражения, у 5–9% через 6 мес, и в 05–1% – в более поздние сроки.

На фоне развивающегося иммунодефицита появляются тяжелые генерализованные инфекции или злокачественные опухоли, которые Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) обозначила как СПИД-индикаторные, или СПИД-маркерные [71].

Наибольшее значение имеют следующие лабораторные показатели:

– уровень CD-4-Т-лимфоцитов;

– вирусная нагрузка;

– антиген p24;

– тип вируса. Если вирус индуцирует образование синцитиев, то это свидетельствует о возможности быстрого снижения CD4-лимфоцитов и, следовательно, о прогрессировании болезни [40].

В последние годы внимательно изучаются диагностические возможности различных методов лучевой диагностики при ВИЧ-инфекции. Специалисты по лучевой диагностике сталкиваются с ВИЧ-инфицированными пациентами при постановке первичного диагноза и выявлении оппортунистических и вторичных заболеваний, дифференциальной диагностике, появлении осложнений и в других случаях. Проявления вторичных заболеваний у больных с ВИЧ-инфекцией могут быть идентичными больным без ВИЧ или иметь существенные особенности [77].

1.4.1. Основные методы диагностики ВИЧ-инфекции

Диагностика ВИЧ-инфекции осуществляется врачом на основе тщательной оценки эпидемиологических данных, полноценного клинического обследования и лабораторных результатов [71].

Поскольку отсутствуют специфические симптомы острой фазы ВИЧ-инфекции, она часто остается нераспознанной [51]. Однако диагноз считается подтвержденным, когда тест на ВИЧ-антитела отрицательный (или иммуноферментный анализ (ИФА) положительный при неопределенном блоттинге) в присутствии высокого титра (более 1 000 000 копий в 1 мл) вирусной нагрузки.

Диагноз ВИЧ-инфекции устанавливается при обнаружении антител к вирусу, вирусных антигенов, вирусной РНК или ДНК при выделении культуры вируса [2, 12].

Стандартом диагностики служит анализ крови на антитела к ВИЧ [2, 52]. Стандартной методикой для определения числа лимфоцитов CD4 является анализ поверхностных маркеров лимфоцитов с помощью проточной цитофлуорометрии с одновременным определением общего анализа крови по стандартной методике [3, 52].

Стадии инфекции определяются путем измерения показателей вирусной нагрузки (число копий РНК в мл крови и абсолютного числа CD4+ Т-клеток в мл крови), с учетом показателей клинического состояния пациентов, которые значительно варьируют на всех стадиях инфекции [10]. От 0,5 до 5% пациентов сохраняют низкие показатели вирусной нагрузки и относительно высокие значения числа CD4+ Т-клеток в течение длительного времени (10–20 лет) в отсутствие клинических проявлений инфекции и специфического лечения. Эта группа получила название «длительных непрогрессоров». Среди них выделяют подгруппу «элитных контролеров», в дополнение к перечисленному имеющих недетектируемую вирусную нагрузку. Причины этого явления интенсивно изучаются [13].

1.4.2. Лабораторная диагностика и контроль за течением ВИЧ-инфекции

С 1985 года широко практикуется тестирование на антитела к ВИЧ. С тех пор технология тестирования на ВИЧ значительно изменилась: появилось много современных и чувствительных тест-систем, которые используются как в клинической практике, так и в исследовательских работах. Так как лечение ВИЧ-инфекции требует постоянного и тщательного лабораторного мониторинга, врач-клиницист должен знать, какие тесты существуют, и понимать, какие у них есть ограничения [12, 32].

Лабораторное обследование по выявлению инфицирования ВИЧ проводится в два этапа: отборочное (скрининговое) и подтверждающее (верификационное) исследование [32].

Согласно существующим стандартам серологическое тестирование на ВИЧ включает скрининговый ИФА, который проводится в лаборатории с образцом цельной крови. Эта методика лежит в основе большинства используемых скрининговых тест-систем. Для быстрой проверки на ВИЧ существуют экспресс-тесты, которые применяются «на месте оказания помощи» и требуют взятия капли крови [2, 32, 71].

Тест-системы четвертого поколения одновременно обнаруживают как антитела к ВИЧ, так и антиген p24, тем самым уменьшая период «окна». Положительный результат скринингового ИФА на антитела к ВИЧ необходимо подтвердить «реактивным» результатом повторного ИФА, который служит показателем для проведения вестерн-блота. Вестерн-блот позволяет обнаружить антитела к белкам ВИЧ-1, в том числе к белкам сердцевины вируса (p17, p24, p55), гликопротеинам оболочки (gp41, gp120, gp160) и ферментам (p31, p51, p66). Положительный результат ИФА всегда следует подтверждать при помощи вестерн-блота, поскольку ИФА дает 2% ложноположительных результатов [2].

Метод обнаружения антител к ВИЧ, альтернативный вестерн-блоту, и применяется для подтверждения положительного результата скринингового теста (экспресс-теста или ИФА). Иммунофлуоресцентный анализ по сравнению с вестерн-блотом обладает некоторыми преимуществами (его проще выполнить, он дешевле и быстрее дает результаты). В основном этот метод применяется в регионах с ограниченными ресурсами [2, 3, 51].

В целом же, лабораторная диагностика при ВИЧ-инфекции направлена на решение следующих задач: скрининговые исследования с последующим подтверждением результатов для определения ВИЧ-статуса пациента (инфицирован/не инфицирован ВИЧ); иммунологический и вирусологический мониторинг ВИЧ-инфицированных пациентов, которые состоят на диспансерном учете и получают ВААРТ; определение лекарственной устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам; проведение серологической и молекулярно-биологической диагностики оппортунистических заболеваний [2, 52, 96].

Наиболее изученной, удобной с практической точки зрения и наиболее экономичной в настоящее время является диагностика ВИЧ-инфекции с помощью обнаружения антигенов и антител ВИЧ методом иммуноферментного анализа. Для подтверждения специфичности результатов обнаружения антител в лабораторной практике широко используется метод иммунного блоттинга (ИБ) в различных модификациях. Существуют и другие методы обнаружения антител ВИЧ: метод иммунофлуоресценции, радиоиммунопреципитации, агглютинации и др. [12, 71].

Метод культуральной диагностики ВИЧ-инфекции обладает высокой специфичностью, но в клинической практике не используется, поскольку требует больших затрат и особых условий труда. Молекулярно-биологические методы в последние годы широко внедрены в практическое здравоохранение благодаря высокой чувствительности, специфичности и воспроизводимости. Метод обнаружения ДНК позволяет обнаружить геном ВИЧ, встроенный в геном пораженных лимфоцитов [2].

В задачи лабораторной службы входит иммунологический и вирусологический мониторинг ВИЧ-инфицированных, который включает в себя оценку иммунного статуса (определение количества CD4-лимфоцитов) и определение концентрации ВИЧ в крови (вирусная нагрузка).

1.4.3. Определение резистентных свойств вируса к АРВП

Определение резистентных свойств вируса помогает подобрать эффективную схему ВААРТ-терапии ВИЧ-инфицированному пациенту. В настоящее время существует несколько стандартных тест-систем для определения генотипирования или фенотипирования, позволяющие определять резистентность вируса к антиретровирусным препаратам [2, 46, 221].

В большинстве клинических стандартов рекомендуется определять резистентность вируса сразу после установления диагноза ВИЧ-инфекции. Также

рекомендуется определять резистентные свойства вируса у пациентов с вирусологической неэффективностью лечения [2, 51].

При первичной ВИЧ-инфекции генотипирование вируса рекомендуется выполнять всем пациентам в рамках первичного обследования по поводу выявленной острой ВИЧ-инфекции. Это оптимальное время для изучения штамма вируса, который был передан пациенту, поскольку со временем устойчивые резистентные мутантные штаммы чаще всего становятся неопределяемыми, но на фоне ВААРТ, создающей условия для селективного отбора штаммов, они могут быстро стать доминирующими [2].

Если пациенту с острой ВИЧ-инфекцией планируется начинать ВААРТ, то зачастую приходится назначать терапевтическую схему до получения результатов определения резистентности вируса. В этом случае антиретровирусные препараты следует выбирать, исходя из эпидемиологических данных о резистентных свойствах штаммов ВИЧ, выделенных от пациентов в данном географическом регионе, ранее не получавших ВААРТ, или о резистентности ВИЧ у человека, от которого произошло заражение [2, 51, 96].

При хронической ВИЧ-инфекции генотипирование вируса ВОЗ рекомендует выполнять всем пациентам в рамках первичного обследования. Исходный генотип вируса следует учитывать при выборе начальной схемы ВААРТ. Не следует откладывать это исследование до принятия решения о начале лечения, поскольку с течением времени ценность его результатов уменьшается из-за размножения вируса «дикого типа», вытесняющего остальные штаммы [2, 3, 49].

При вирусологической неэффективности терапии генотипирование вируса рекомендуется проводить пациентам, у которых уровень ВН достаточен для проведения этого исследования (> 500–1000 коп/мл). Кроме того, показанием к проведению генотипирования является субоптимальный (недостаточный) вирусологический ответ на антиретровирусную терапию [13].

Что касается фенотипирования, то при исследовании фенотипа вируса следует оценивать способность ВИЧ к репликации при различных концентрациях

лекарственных препаратов. При фенотипировании определяются гены обратной транскриптазы или протеазы, полученные путем амплификации из штамма ВИЧ путем клонирования или рекомбинации. Далее следует оценивать скорость репликации полученного штамма вируса при разных концентрациях лекарственного препарата и проводить сравнение со скоростью репликации вируса дикого типа (контроль) [2, 51]. Определение тропизма вируса выполняется для определения возможности назначения пациенту препаратов из группы CCR5-блокаторов, которые можно применять только при условии обнаружения чистой популяции CCR5-тропного вируса. Однако следует учитывать, что анализы на тропизм не позволяют различать вирусы с двойным тропизмом и смешанную популяцию вируса [255, 266, 320].

1.4.4. Критерии прогрессирования ВИЧ-инфекции

ВИЧ способен длительно сохраняться в некоторых тканях и клетках организма человека, в которых концентрация антиретровирусных препаратов существенно отличается от концентрации в плазме крови и в которых могут создаваться условия для селекции, «архивации», резистентных штаммов. Основной (и наиболее изученный) резервуар – это латентные («спящие») лимфоциты CD-4. Также ВИЧ сохраняется в клетках ЦНС, лимфоидной ткани ЖКТ и половых путях [2, 3, 71, 48]. В последующем (отдаленном) периоде после заражения поражения внутренних органов и систем организма могут проявляться в виде самых разнообразных симптомов, синдромов и отдельных нозологических форм [77].

У ВИЧ-инфицированных больных патология сердца в основном проявляется в виде дилатационной кардиомиопатии; патология кожи – в виде папулезной зудящей сыпи, бациллярного ангиоматоза, криптококкоза, эпидермофитии, лекарственной сыпи, фолликулита, фурункулеза, простого герпеса, опоясывающего лишая, саркомы Капоши, узловой почесухи, чесотки, себорейного дерматита; патологии ЖКТ – в виде потери аппетита (анорексии),

тошноты, периодической рвоты, афтозного стоматита, инфекции вирусом простого герпеса, саркомы Капоши, волосатой лейкоплакии полости рта, увеличением слюнных желез, кандидозным стоматитом и фарингитом, диареей, вирусным энтеритом, идиопатической диареей, ВИЧ-энтеропатией; патологией печени и поджелудочной железы – в виде гепатитов, стеатоза, холангиопатии, панктреатита; болезней крови – в виде анемии идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, нейтропении [2, 3, 71, 77].

При этом могут развиваться злокачественные новообразования: рак анального канала, саркома Капоши, лимфомы, в том числе неходжкинская лимфома, лимфома Беркитта, плазмабластическая лимфома, лимфогрануломатоз (болезнь Ходжкина), первичная лимфома ЦНС, первичная экссудативная лимфома [2, 3, 79, 80].

Развиваются неврологические осложнения (синдром нервно-мышечной слабости, цитомегаловирусный радикулит, воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, периферическая нейропатия и сенсорная периферическая нейропатия, цитомегаловирусный энцефалит, ВИЧ-деменция, ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные расстройства); болезни глаз (микроспоридиозный кератоконъюктивит, хориопатия, токсоплазменный ретинит, сифилитические поражения, поражения глаз при опоясывающем лишае); психические расстройства (маниакально-депрессивный психоз, делирий, психастения, депрессивные и другие расстройства); болезни органов дыхания (рак легкого, легочная гипертензия, интерстициальный фиброз легких, бактериальная пневмония, пневмоцистная пневмония, туберкулез); заболевания почек (острая почечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, нефропатия, гломерулонефриты) [2, 71, 77, 170, 257].

В трудах ряда исследователей, результаты которых обобщены в работе Бартлетта Дж., Галанта Дж., Фам П. (2012), определена корреляция между клиническими осложнениями и количеством CD4-лимфоцитов.

При уровне лимфоцитов выше 500 кл/мкл крови могут развиваться инфекционные осложнения (проявления) – острый ретровирусный синдром,

кандидозный вагинит; неинфекционные осложнения – персистирующая генерализованная лимфаденопатия, асептический менингит, миопатия, синдром Гийена-Барре.

При уровне лимфоцитов крови 200–500 кл/мкл развиваются инфекционные заболевания (различные бактериальные пневмонии, в том числе пневмококковая, туберкулез легких, опоясывающий лишай, кандидозный стоматит, фарингит, криптоспоридиоз, диарея, саркома Капоши, волосатая лейкоплакия языка); неинфекционные (дисплазия эпителия шейки матки и анального канала, рак шейки матки и анального канала, анемия, В-клеточная лимфома, невриты, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, лимфогранулематоз, лимфоидная интерстициальная пневмония).

При уровне лимфоцитов крови ниже 200 кл/мкл присоединяются инфекционные осложнения (чаще всего пневмоцистная пневмония, внелегочный туберкулез, милиарный туберкулез, прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия, диссеминированный гистоплазмоз и диссеминированный кокцидиоидомикоз); неинфекционные осложнения (потеря веса более 10%, кахексия, периферическая полинейропатия, прогрессирующая полирадикулопатия, вакуолярная миелопатия, кардиомиопатия, ВИЧ-ассоциированная деменция, неходжкинские лимфомы.

При уровне лимфоцитов менее 100 кл/мкл крови выявляются инфекционные осложнения такие, как генерализованная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса, кандидозный эзофагит, токсоплазмоз ЦНС, криптококкоз, микроспоридиоз, криптоспоридиоз.

При уровне лимфоцитов ниже 50 кл/мкл крови развиваются инфекционные осложнения (диссеминированная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ), ЦМВ хориоретинит, диссеминированная МАК-инфекция), неинфекционные формы (первичная лимфома ЦНС) [2, 71].

Таким образом, определение количества CD4-лимфоцитов является стандартным исследованием, проводимым для оценки вероятности прогрессирования ВИЧ-инфекции до стадии СПИДа или наступления смерти,

составления перечня наиболее вероятных осложнений для проведения дифференциальной диагностики при симптоматическом течении ВИЧ-инфекции, а также для принятия решений относительно антиретровирусной терапии и медикаментозной профилактики оппортунистических инфекций. Это самый надежный прогностический показатель [2, 3, 71, 96].

Количество CD4-лимфоцитов в крови может служить показателем вирусологической неэффективности лечения. ВОЗ рекомендует использовать снижение количества CD4-лимфоцитов в качестве замены вирусной нагрузки для выявления вирусологической неэффективности лечения.

Если результатом специфического лечения ВИЧ-инфекции становится подавление репликации вируса, большинство иммунологических дефектов, раньше или позже, возвращаются к норме. Показателем, наименее склонным к реставрации в исходных границах, является степень активации ВИЧ [13, 51].

Факторы, коррелирующие с повышением активности ВИЧ:

– смена доминирующего штамма ВИЧ, когда вирус, не способный образовывать синцитий (CCR5), вытесняется вирусом, способным образовывать синцитий (использующим в качестве корецептора хемокиновый рецептор CXCR4);

– клиническое прогрессирование ВИЧ-инфекции;

– неэффективность ВААРТ из-за недостаточной противовирусной активности препаратов, недостаточной концентрации препаратов в организме, несоблюдения режима лечения и резистентности вируса;

– суперинфекции ВИЧ;

– острые инфекционные заболевания (на фоне активной формы туберкулеза ВН повышается в 5–160 раз, на фоне пневмококковой пневмонии ВН повышается в 3–5 раз;

– прививки, в том числе введение гриппозной и пневмококковой вакцин [2, 48].

1.5. Проблемы лечения ВИЧ-инфекции в современных условиях

Острота проблемы медицинской помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией в РФ обусловлена тем, что значительная часть пациентов инфицировалась ВИЧ на рубеже XX–XXI веков, а широкое внедрение ВААРТ в России началось только с 2006 года. Поэтому, значительная часть больных ВИЧ-инфекцией находится на стадии СПИДа и вторичных заболеваний [58, 94].

1.5.1. Современные методы лечения больных с ВИЧ-инфекцией

Лечебные мероприятия в отношении больных с ВИЧ-инфекцией и СПИДом преследуют следующие цели: уменьшить количество вируса в тканях организма, прекратить репликацию вируса, восстановить функции иммунной системы, предотвратить развитие вторичных инфекционных и неинфекционных заболеваний [2, 3, 56, 74, 96].

После того, как были разработаны первые антиретровирусные препараты, лечение ВИЧ-инфекции прошло этапы от монотерапии до двойной терапии, а затем множественной лекарственной терапии с использованием комбинаций из трех или более препаратов. Эта терапевтическая эволюция позволила значительно снизить опасность оппортунистических инфекций и связанных с ВИЧ-инфекцией осложнений, обеспечить функциональную выживаемость и улучшить качество жизни ВИЧ-инфицированных [2, 42].

В современных условиях лечение ВИЧ-инфекции основано на длительном проведении эффективной и безопасной ВААРТ [1, 71, 96].

Используются следующие классы антиретровирусных препаратов, которые ингибируют репликацию вируса на разных этапах его жизненного цикла.

1. Нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы.
2. Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы.
3. Ингибиторы протеазы.
4. Ингибиторы интегразы.

5. Ингибиторы слияния входа вируса в клетку.

Практикуется комбинированное применение препаратов, что повышает вероятность хорошего вирусологического ответа и обеспечивает максимальную приверженность к терапии. Однако, несмотря на значительное накопление знаний и опыта по разработке алгоритмов использования медикаментозных средств, данные по фармакокинетике для многих одобренных и новых средств ВААРТ все еще недостаточны. Кроме того, многочисленные этические, культуральные, социальные и другие факторы осложняют исследования фармакокинетики у беременных женщин. Накопление данных по фармакокинетике и фармакодинамике имеет критическое значение для безопасного и эффективного применения ВААРТ при беременности и в первые месяцы жизни ребенка [91].

Главная цель ВААРТ – снижение вирусемии до неопределяемого уровня (менее 50 копий на 1 мл). При таком низком уровне ВН вероятнее всего не происходит формирования фармакорезистентных штаммов вируса [2, 13, 51].

В целом ВААРТ предназначена для максимального подавления репликации ВИЧ в инфицированном пациенте и для снижения или предотвращения системного острого и хронического воспаления, ассоциированного с инфекцией [2, 71]. Доступные в настоящее время средства ВААРТ группируются в 5 классов, каждый из которых характеризуется уникальным механизмом действия и способен дополнять другие. Для достижения максимального подавления вируса и для предотвращения развития его резистентности в комбинации одновременно вводят три или более антиретровирусных препарата. Однако комбинированное лечение неосуществимо в условиях ограниченных ресурсов, когда терапевтический режим зависит от стоимости и доступности лекарственных средств, а также необходимости лечения сопутствующих инфекций из-за возможных значительных взаимодействий между лекарственными препаратами [39, 85].

На выбор исходного и последующего терапевтических режимов влияют несколько важных факторов, таких как токсичность противовирусных препаратов, нагрузка их стандартными лекарственными формами, частота доз,

взаимодействие лекарственных средств между собой и веществами, поступающими с пищей, сопутствующая терапия и сопутствующие болезни, такие как туберкулез и гепатит. ВААРТ снижает связанную с ВИЧ заболеваемость и смертность и предотвращает развитие синдрома приобретенного иммунодефицита, а также связанных и не связанных с ним осложнений у ВИЧ-инфицированных [2, 49]. Реакцию организма на ВААРТ определяют в первую очередь на основании качественной оценки клинических симптомов, таких как наличие оппортунистических инфекций, статус по питанию, развитие неоплазий и других сопутствующих ВИЧ-инфекции заболеваний, а также на основании результатов количественных лабораторных анализов, в основном – содержание CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ в крови [52].

Наличие симптомов ВИЧ-инфекции является прямым показанием к началу терапии. Однако существуют разногласия относительно оптимального времени начала терапии до появления активных оппортунистических инфекций. Считается, что лечение оппортунистических заболеваний без раннего назначения ВААРТ малоэффективно. При наличии оппортунистических инфекций, для которых существует эффективное лечение, многие клиницисты откладывают начало ВААРТ до стабилизации состояния [56, 74].

Причины этого решения – желание избежать совместной лекарственной токсичности используемых препаратов и развития синдрома реконструкции иммунной системы. Клинические исследования, направленные на изучение эффективности ранней и отсроченной терапии в указанных условиях, продолжаются. Ключевой момент в определении начала лечения – оценка риска прогрессии ВИЧ-инфекции у больного. Наиболее надежным показателем развития болезни служит абсолютное количество CD4-лимфоцитов в плазме в сочетании с уровнем ВИЧ-РНК [2, 14].

При диагностированной острой фазе ВИЧ-инфекции решают вопрос о начале ВААРТ. Существуют следующие аргументы, свидетельствующие о необходимости лечения острой фазы ВИЧ-инфекции:

– изменение уровня вирусемии, что может влиять на скорость развития заболевания;

– снижение темпа мутации вируса и подавление вирусной репликации;

– сохранение иммунного статуса;

– уменьшение степени заразности.

С другой стороны, лечение острой фазы ВИЧ-инфекции также имеет некоторые потенциальные риски:

– неблагоприятное влияние лекарственной токсичности на качество жизни;

– развитие лекарственной резистентности, если ВААРТ неадекватна для подавления вирусной репликации, что становится причиной ограниченного выбора вариантов лечения в будущем;

– возможная необходимость продолжать лечение в течение неопределенного срока [2].

В некоторых случаях у пациентов, которые получали лечение во время острой фазы инфекции, было выявлено, что терапия повышает уровень CD4-лимфоцитов и приводит к снижению вирусемии даже после прекращения лечения. Однако последующие наблюдения за этими пациентами показали, что такой эффект недолговременен. Преимущества терапии при острой ВИЧ-инфекции не доказаны. Однако многие клиницисты предлагают начинать лечение на этом этапе, особенно если у пациентов есть выраженные клинические проявления [49, 56].

В целом ВААРТ преследует следующие клинические и социальные цели: снизить заболеваемость и смертность, связанные с ВИЧ-инфекцией и ее лечением. Увеличить продолжительность и улучшить качество жизни ВИЧ-инфицированных. Вирусологические цели: снизить вирусную нагрузку до минимального уровня (предпочтительно до < 50 коп/мл) и удерживать ее на этом значении в течение как можно более длительного времени для остановки прогрессирования заболевания, предотвращения стадии СПИДа, а также и уменьшения риска формирования резистентности к используемым препаратам [2, 13, 51]. Иммунологические цели: восстановить функцию иммунитета – как по

количественным показателям (повышение количества CD4-лимфоцитов желательно до нормального уровня), так и по качественным (восстановление нормального антиген-специфического иммунного ответа). Терапевтические цели: составить комбинированные схемы лечения таким образом, чтобы достичь вирусологических, иммунологических и клинических целей, но при этом сохранить возможность использования как можно большего количества антиретровирусных лекарственных средств в будущем, снизить риск нежелательных побочных реакций и токсичного действия антиретровирусных препаратов и облегчить соблюдение режима приема лекарств пациентом. Эпидемиологические цели: уменьшить распространение ВИЧ-инфекции [2, 3, 51, 56].

Основы терапии ВИЧ-инфекции разработаны на молекулярно-биологическом уровне и направлены на каждое из звеньев жизненного цикла ВИЧ. На сегодняшний день в мире зарегистрировано 30 отдельных и комбинированных препаратов, из которых в России разрешены к применению 26 препаратов. Разработаны препараты, способные блокировать все процессы репликации. Они подавляют размножение ВИЧ и не способны уничтожить генетический материал вируса, интегрированный в ДНК клетки-мишени (хозяина) [11, 13, 41].

После начала ВААРТ наблюдается быстрое снижение уровня вирусной нагрузки в течение месяца, отражающее действие лекарственных препаратов на ВИЧ. Затем следует второе снижение ВН, оно более длительное и менее выраженное, что отражает эффективность противовирусного действия препаратов на зараженные ВИЧ макрофаги и ВИЧ, высвобождающийся из других резервуаров, особенно дендритных клеток лимфатических фолликулов, которые захватывает вирус. Максимальный противовирусный эффект ожидается через 4–6 мес. Считается, что ВН – самый важный «барометр» эффективности терапии, хотя лучшим прогностическим показателем клинического прогрессирования ВИЧ-инфекции служит количество лимфоцитов CD-4. Тем не менее, некоторые «скачки» ВН, связанные с пропуском приема очередных доз АРВП, могут

привести к развитию резистентности и неэффективности терапии. Неэффективность лечения следует диагностировать только при достоверном повышении уровня ВН до 200 коп/мл, поскольку в большинстве случаев результат определения ВН, равный 50–200 коп/мл, является лабораторной ошибкой [2, 13, 51, 56].

Рахманина Н.Ю. (2012) отмечает, что множество факторов, включающих в себя характеристики лекарственных средств (рецептуры, фармакокинетика, фармакодинамика, сопутствующие заболевания, недоедание, соблюдение режима лечения) и характеристики вируса (генотипический/фенотипический профиль), контрольные параметры (концентрации лекарства), должны быть учтены все вместе для достижения стабильно успешной ВААРТ [85]. Предстоящие испытания новых средств должны быть нацелены на индивидуализацию ВААРТ для ВИЧ-инфицированных пациентов [39]. Ведущиеся в настоящее время исследования по ВААРТ должны быть сфокусированы на таких самых важных вопросах, как происходящие при развитии изменения в ферментах, метаболизирующие лекарственные средства, а также в механизмах поступления лекарственных средств в клетки, на анализе долговременных метаболических осложнений лечения, на изучении влияния фармакокинетики на распределение средств ВААРТ в организме и ответ на них [2, 85].

1.5.2. Формирование резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам

Высокоактивная антиретровирусная терапия позволила перевести ВИЧ-инфекцию из разряда смертельного заболевания в хроническое поддающееся лечению [2]. ВААРТ позволяет сохранить жизнь больным и значительно улучшить ее качество. Если без антиретровирусной терапии продолжительность жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией в среднем составляет 10–11 лет, то сегодня медиана продолжительности жизни лиц, получающих ВААРТ, составляет 24–39 лет [233, 330], то есть продолжительность жизни увеличилась в 2,5–4 раза.

Однако эффективность антиретровирусной терапии может быть ограничена такими факторами, как отсутствие доступа к противовирусным лекарственным средствам, низкая приверженность пациента к терапии, плохая переносимость препаратов пациентом, развитие лекарственной устойчивости ВИЧ [145, 301, 312].

Сформировавшаяся резистентность ВИЧ к антиретровирусным препаратам ограничивает возможность лечения, заставляет прибегать к более сложным, дорогостоящим схемам. Иногда, чтобы добиться подавления резистентных штаммов ВИЧ, приходится переходить и на более токсичные препараты [232, 178].

Развитие резистентности связано с мутационными процессами, происходящими в геноме вируса под действием различных эволюционных факторов. Мутационный процесс у ВИЧ, как и любого другого биологического объекта, носит случайный характер, происходит постоянно и не имеет какой-либо направленности. У пациентов, не получающих терапию, точечные мутации образуются 10^4–10^5 раз в день [145, 244, 301, 312]. Антиретровирусные препараты являются тем эволюционным фактором, позволяющим отобрать мутации, приводящие к лекарственной устойчивости ВИЧ. В пределах популяции всегда существуют варианты вируса, несущие определенные мутации, связанные с устойчивостью к АРВП. Под действием АРВП (фактора эволюции) начинаются микроэволюционные процессы.

С каждым годом в мире увеличивается распространенность мутаций резистентности среди ВИЧ-инфицированных пациентов, которые ранее не получали ВААРТ (первичная или передающаяся резистентность). Распространенность первичной резистентности в Европейских странах составляет от 5 до 10%. Первичная резистентность ВИЧ наблюдается в США (9–20%) [Европейские рекомендации по лекарственной устойчивости]. В России до недавнего времени проводились лишь эпизодические исследования в регионах по мониторингу фармакорезистентности ВИЧ [3, 31]. Лекарственная устойчивость ВИЧ формируется при субоптимальных концентрациях АРВП в крови пациента,

то есть тогда, когда не удается полностью подавить репликацию вируса. Причины, приводящие к субоптимальной концентрации АРВП, известны. Это и недостаточные дозы препаратов, лекарственные взаимодействия, токсические эффекты, снижение биодоступности, но в первую очередь плохая приверженность к терапии пациента. Наиболее опасным в плане формирования устойчивости ВИЧ является уровень приверженности от 70 до 95%. Выше 95% – отмечается эффективное подавление репликации вируса, ниже 70% – «не срабатывает» селективный фактор. Невыполнение назначений при ВААРТ всего лишь в течение нескольких недель может привести к потере эффективности схемы, отбору штаммов, устойчивых не только к данной комбинации препаратов, но и, возможно, к другим АРВП, которые пациенту не назначались (перекрестная резистентность) [2, 3, 96, 106, 232]. Разные антиретровирусные препараты обладают разным генетическим барьером. Генетический барьер определен как количество необходимых мутаций, которые формируют резистентность к АРВП [109].

К препаратам с низким генетическим барьером относятся те, у которых одна точечная мутация в геноме ВИЧ может вызвать высокий уровень резистентности. К ним относятся препараты из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ламивудин и эмтрицитабин; ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы первого поколения – эфавиренз и невирапин, энфувиртид (ингибитор слияния) и нелфинавиром (ингибитор протеазы). Препараты с умеренным генетическим барьером потребуют несколько мутаций для формирования резистентности ВИЧ. К ним относятся НИОТ – аналоги тимидина, диданозин, абакавир и тенофовир, а также большинство небустированных ингибиторов протеазы. Препараты с высоким генетическим барьером требуют большого количества мутаций для формирования резистентности. Это бустированные ритонавиром ИП, такие как дарунавир, типранавир. Когда для развития резистентности необходимы множественные мутации, они возникают последовательно, а не одновременно [13, 109].

Факторы, приводящие к формированию резистентности ВИЧ для нероссийских популяций пациентов, описаны в различных работах. В России системных исследований не проводилось [5]. Как отмечают Н.Ю. Рахманина, Ч. Ла Порте (2012), системные исследования еще предстоит провести. Некоторые менее масштабные исследования уже свидетельствуют о пользе терапевтического мониторинга антиретровирусных лекарственных средств во многих клинических ситуациях. Например, при необъяснимой неудаче лечения, при токсичности в связи с уровнем экспозиции действию лекарства, при лечении больных, уже проходивших такое лечение ранее, а также в особых популяциях, таких как беременные женщины, дети и больные с нарушениями абсорбции или метаболизма лекарственного средства [85].

1.5.3. Побочные эффекты применяемых в современных условиях препаратов

Проведение ВААРТ в течение длительного времени приводит не только к успехам в лечении ВИЧ-инфекции, но и к развитию комплекса обменно-дистрофических расстройств и, как следствие, к формированию вторичных патологических процессов: метаболического синдрома, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и др. [2, 77].

Изучение указанных вторичных изменений в организме больного является междисциплинарной проблемой, в решении которой должны принимать участие не только инфекционисты, но и врачи других специальностей [51].

Исследования результатов применения ВААРТ показали, что побочным эффектом применяемых препаратов являются поражения почек в виде различных нозологических форм и степеней [151, 170, 228, 323], кожи [282], костей [114], печени [135, 158, 223, 241, 278], поджелудочной железы и ЖКТ [124, 131], легочной системы и ЦНС [280, 336, 372], сердечно-сосудистой системы [77].

Наиболее выраженные метаболические нарушения были отмечены при использовании ингибиторов протеазы. Ингибиторы интегразы и ингибиторы проникновения вируса в клетку еще проходят третью фазу клинических

испытаний. Наличие метаболических нарушений при их использовании пока не установлено [51].

Необходимость изучения поражения органов и систем при ВИЧ-инфекции в эру широкого применения ВААРТ обусловлена увеличением продолжительности жизни инфицированных пациентов, применением программ профилактики оппортунистических и вторичных заболеваний, и развитием нежелательных побочных реакций антиретровирусных препаратов. Большое значение имеет представление о фоновых сопутствующих заболеваниях и патологических состояниях у больных с ВИЧ-инфекцией. Своевременная диагностика, применение комплексного подхода к решению проблемы органных поражений является одним из главных направлений при ВИЧ-инфекции [2].

Терапевтический мониторинг лекарственных средств (ТМЛС) является лабораторным методом слежения за эффективностью и токсичностью ВААРТ и предусматривает анализ неудач в отсутствие резистентности вируса и несоблюдения терапевтического лечения [39, 85]. Благодаря возможности идентифицировать неоптимальные уровни действия средств ВААРТ и вводить соответствующие поправки, ТМЛС помогает предотвращать развитие вирусной инфекции. ТМЛС может быть полезным в преодолении умеренно сниженной чувствительности ВИЧ к лекарствам, обеспечивая контроль повышения экспозиции действию ВААРТ. Более того, ТМЛС может предотвращать получение субоптимальных концентраций этих средств, которые ограничивают экспозицию их действия даже в условиях отсутствия резистентности ВИЧ. Однако надо понимать, что ТМЛС и ВААРТ применялись и исследовались в развитых странах, при этом накоплено значительно меньше данных в клинических учреждениях, практикующих ТМЛС и ВААРТ. Неспособность достичь и поддерживать ингибиторные концентрации средств ВААРТ может приводить к продолжению репликации вируса и генерированию его популяций, резистентных к ВААРТ. ТМЛС не предотвращал неудачи в лечении и отказы от лечения по причине токсичности, зависящей от концентраций средств ВААРТ. Во многих исследованиях не были выявлены статистически значимые преимущества

рутинного ТМЛС у больных, которые соблюдали режим лечения, но были получены подтверждения того, что при ВААРТ могут быть полезными определения генетической чувствительности ВИЧ к лечению и консультации специалистов. Было показано, что с применением этих мер в условиях ТМЛС связано повышение эффективности лечения по вирусологическим показателям [85].

Исследователи проблемы отмечают, что успехи антиретровирусной терапии достигнуты ценой хронического назначения множества лекарств. По всему миру выросла озабоченность в связи с длительным соблюдением приверженности к режиму лечения, развитием резистентности к ВААРТ и токсичными эффектами ее длительного применения. Выбор наиболее эффективной и наименее токсичной дозировки средств ВААРТ остается проблематичным и требует продолжения усилий по разработке оптимальной терапии [2, 96].

1.6. Фармакоэкономика ВИЧ-инфекции

Фармакоэкономика – новая самостоятельная наука, которая изучает в сравнительном плане соотношение между затратами и эффективностью, качеством жизни при альтернативных схемах лечения заболевания и безопасностью [25]. Современный подход к оценке необходимости применения тех или иных медицинских технологий требует совместной оценки эффективности и стоимости медицинских мероприятий. Самым главным является так называемая взаимосвязанная оценка. Должна быть произведена оценка между проведенными затратами и полученными результатами лечения. На самом деле фармакоэкономика – это не поиск самых дешевых препаратов, и затем их повсеместное применение. Необходимо провести расчет и найти средства для достижения желаемой эффективности [25].

Первые исследования по фармакоэкономике ВИЧ-инфекции были сделаны в США в конце 80-х годов прошлого века. Была проведена оценка стоимости лечения одного пациента со СПИДом. В то время средние прямые затраты

составили около 10 тыс. долл. При этом, основная доля затрат приходилась на стационарное лечение больного СПИДом [327]. Впоследствии подобное исследование было проведено в Испании. Причем авторы произвели расчет прямых медицинских затрат в зависимости от тяжести инфекционного процесса. В результате было показано, что стоимость лечения одного пациента на ранней стадии обходится в 648 долл. в год, на стадии вторичных проявлений – 9707 долл., а на стадии СПИДа – 24 915 долл. Кроме того, исследователи констатировали рост доли затрат на госпитальную помощь по мере прогрессирования заболевания. Например, на ранних стадиях ВИЧ-инфекции доля на стационарную помощь составляет 0,15%, а на стадии СПИДа может увеличиться до 84%. До применения ВААРТ прямые затраты на лечение одного пациента с ВИЧ-инфекцией составляли около 8–9 тыс. долл. в год. На стадии СПИДа затраты увеличивались в 3–4 раза и составляли примерно 25 тыс. долл. в год на одного пациента [305].

После 1996 года, когда в клинической практике стали применяться ингибиторы протеазы, структура затрат изменилась. С появлением ВААРТ доля затрат на госпитализацию сократилась, но существенно увеличилась доля на противовирусные препараты [188]. Исследователи в Канаде сравнили затраты на лечение ВИЧ-инфицированного пациента до введения в практику ВААРТ и после. Затраты на пациента без клинических проявлений возросли в два раза (с 4265 до 9445 долл.), затраты на пациента в стадии СПИДа возросли с 9099 долл. до 11 764. Доля затрат на лекарственные средства у пациентов без СПИДа до введения ВААРТ была 29%, после – 72%. У пациентов на стадии СПИДа доля на лекарственные средства составляла 66% до введения комбинированной антиретровирусной терапии, после введения ВААРТ увеличилась до 84% [220]. Очевидно, что с внедрением в клиническую практику ВААРТ затраты на лекарственные средства выросли. Несомненно увеличились и общие затраты на лечение. При этом они увеличились при лечении ВИЧ-инфекции на 55%, а при лечении СПИДа – на 23%. Но зато снизились затраты на госпитальную помощь и лечение СПИД-индикаторных заболеваний. Стоимость лечения одного пациента

со СПИДом в разных странах разная и может варьировать от 15 тыс. до 50 тыс. долл. в год. Начиная с 1996 года, стоимость годового лечения одного пациента с ВИЧ-инфекцией составила от 20 тыс. долл. до 24 700 долл. [192]. Было показано, что средняя стоимость лечения одного пациента мужского пола составляет 9073 долл., а женского пола – 3893 долл. Авторы заключили, что существует статистически значимая разница в использовании дорогостоящих лекарственных средств для лечения женщин и мужчин. Однако, скорее всего, это говорит о том, что мужчины находились на более тяжелых стадиях заболевания [193].

В 2005 году в Бельгии, на основании данных лечения 150 больных, проанализировали стоимость ВААРТ. Был сделан вывод, что затраты на лечение зависят от степени иммунодефицита. Среднегодовые затраты на лечение одного пациента с уровнем CD4-клеток > 500 кл/мкл составляют 2900 долл.; 3200 долл. – при уровне CD4-клеток 351–500 кл/мкл; 8650 долл. – при уровне CD4-клеток 210–350 кл/мкл; 16 600 долл. – при уровне CD4-клеток 101–200 кл/мкл; 31300 долл. – при уровне CD4-клеток 51–100 кл/мкл и 49 400 долл. – при уровне CD4- клеток 0–50 кл/мкл соответственно [132]. Точно к таким же выводам пришли японские исследователи. В Японии стоимость стационарного лечения одного пациента в год составляет 37 007 долл. при уровне CD4-клеток 200–499 кл/мкл, при уровне CD4-клеток 50–199 кл/мкл – 76 197 долл., а при уровне CD4-клеток менее 50 кл/мкл – 170 155 долл. соответственно.

Каковы будут затраты на лечение пациента с ВИЧ до конца его жизни сказать трудно, однако, считается, что в среднем эта сумма составляет 150 тыс. долл. Эта приблизительная сумма говорит лишь о прямых затратах, то есть непосредственных затратах на лечение. Здесь не учитываются социальные и экономические потери, которые могут оказаться огромными. Косвенные затраты включают в себя потерю трудоспособности, работы, инвалидизацию, оплату больничных листов и т. д. [326]. В Канаде в 1994 году посчитали национальные потери от ВИЧ/СПИДа в результате преждевременной смертности. Подсчет проводили, используя метод оценки человеческого капитала. В результате был

сделан вывод, что с 1987 по 1991 год потери экономики Канады из-за ВИЧ/СПИДа удвоились и составили 0,26 млрд. долл. и 0,6 млрд. долл. соответственно. Подобные исследования говорят о том, что на самом деле косвенные затраты экономики гораздо выше прямых медицинских затрат. В связи с потерей трудоспособности и ранней смертью социально-экономические потери огромны и исчисляются миллиардами долларов. Поэтому ВААРТ, сохраняя трудоспособность пациента и продлевая ему жизнь, значительно сокращает косвенные затраты. Таким образом, уменьшение косвенных затрат после внедрения в клиническую практику ВААРТ полностью компенсирует прямые затраты системы здравоохранения [220].

Кроме того, структура прямых затрат после введения ВААРТ значительно изменилась, существенно снизились затраты на стационарное лечение и увеличились на лекарственные средства. Затраты на лечение ВИЧ-инфицированных пациентов существенно различаются в разных странах, так как цены на препараты различны. Таким образом, ВААРТ является оправданной не только с гуманистической точки зрения, но также и с экономической. Раннее выявление ВИЧ-инфекции является экономически высоковыгодным. Поэтому, назначая первую схему ВААРТ, надо учитывать не только сопутствующие заболевания, эффективность и безопасность препаратов, а также принимать во внимание экономическую целесообразность. При этом если данные по эффективности и безопасности возможно переносить из страны в страну, то данные по экономическим показателям перенести на российскую действительность невозможно из-за существенного различия в ценах на лекарства, оплате труда медперсонала и прочих условий. В зарубежной литературе встречается большое количество исследований, посвященных проблеме ВИЧ. Однако мало где идет расчет финансовых затрат. Кроме того, все эти исследования являются ретроспективными, поэтому авторы оценивают данные трех- или десятилетней давности (ретроспективные исследования). Зачастую также сложно сравнивать проведенные исследования, так как не всегда понятно, каких пациентов включают авторы исследования, стационарных или

амбулаторных. Существенно различаются методологические подходы, используемые авторами. Показатели различаются в разных странах в зависимости от величины их валового внутреннего продукта и экономики в целом. При этом все исследования носят характер расчета прямых или косвенных затрат без учета эффективности лечения, что не позволяет считать проведенные работы истинным клинико-экономическим анализом.

1.6.1. Использование генерических препаратов в лечении ВИЧ-инфекции

Джен (генерик, женерик, генерический препарат; *англ. Generic*) – лекарственное средство, продающееся под международным непатентованным названием либо под патентованным названием, отличающимся от фирменного названия разработчика препарата.

В настоящее время использование генерических препаратов в лечении ВИЧ-инфекции является одной из стратегических целей ВОЗ при обеспечении доступа к медицинской помощи. Использование генерических препаратов способно значительно снизить прямые затраты на лечение, в связи с тем, что генерические препараты значительно дешевле. Генерические препараты широко применяются при лечении в странах с ограниченными ресурсами. Сроки патентной защиты инновационного препарата зависят от патентного законодательства страны. В США, где производится большинство антиретровирусных препаратов, патентная защита действует 12 лет. После окончания срока действия патента любая фармакологическая фирма может выпускать препарат и выходить с ним на рынок. Несомненно, одним из достоинств генерических препаратов является их низкая цена в связи с отсутствием затрат на разработку, клинические исследования, лицензионные выплаты и т. д. Не надо забывать, что эти препараты имеют и длительный опыт практического применения.

Однако отношение к генерическим препаратам у экспертов не однозначное. R.P. Walensky, например, считает, что применение дженериков для лечения ВИЧ-инфекции приведет к сокращению продолжительности жизни пациентов. В США

предпочтительной схемой первого ряда в настоящее время являются три антиретровирусных препарата – тенофовир, эмтрицитабин и эфавиренз. Все три препарата входят в одну таблетку комбинированного препарата с фиксированной дозой – «Атрипла». Сегодня в США уже появился дженерик эмтрицитабина, и скоро будет доступен дженерик эфавиренза. Для снижения прямых затрат на лечение планируется изменить стандарт бесплатно предоставляемой терапии ВИЧ-инфицированным и заменить препарат «Атрипла» на два генерических препарата (эфавиренз, эмтрицитабин) и оставить применение брендового тенофовира. С помощью метода математического моделирования исследователи из госпиталя Массачусетса установили, что такая замена приведет к экономии в среднем 42 500 долл. в течение всей жизни ВИЧ-инфицированного больного. В первый год, когда будет произведена замена брендовых препаратов на их генерические формы, ожидаемая экономия составит 1 млрд. долл. Вместе с тем было установлено, что в результате такой замены снизится эффективность схемы из-за приема трех отдельных препаратов вместо одного комбинированного с фиксированными дозами. Это приведет к потере приблизительно 4,5 мес качественной жизни для каждого пациента. Исследователи считают, что данный вопрос является сложной морально-этической проблемой, которая не имеет однозначного решения. Данное исследование демонстрирует как положительные, так и отрицательные качества подобного переключения в схеме ВААРТ. В России сегодня также все чаще используют генерические препараты с целью удешевления схем лечения и обеспечения большего охвата пациентов ВААРТ.

1.6.2. Фармакоэкономика лабораторного обследования

Эпидемиологическое неблагополучие по ВИЧ-инфекции в РФ закономерно ведет к увеличению затрат на проведение лабораторных исследований по выявлению случаев ВИЧ-инфекции.

Сегодня отсутствует «золотой стандарт» диагностики первичных случаев ВИЧ-инфекции. Поэтому была проведена оценка методов диагностики с целью

выявления наиболее оптимального теста по соотношению «эффективность–затраты». R.K. Shrestha и соавт. была проведена работа по сравнению различных методов для оценки затрат на проведение диагностики ВИЧ-инфекции в расчете на каждого пациента. Затраты на процедуру тестирования, без учета дополнительных затрат на стоимость лабораторных исследований, составили – 12,4 долл., с учетом затрат – 15,0 долл. По данным выплат страховой компании New York State Medicaid, затраты составили 2,7 долл., а 20,1 долл. составил бюджет, выделенный Центром по контролю и профилактике заболеваний (CDC). Стоимость на проведение тестирования сильно отличается в зависимости от выбранного метода сравнения

В настоящее время в России обеспечена широкая доступность тестирования на ВИЧ. В соответствии с Федеральным законом от 30 марта 1995 г. № 38-ФЗ «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека» медицинское обследование проводится в учреждениях государственной, частной или муниципальной системы здравоохранения. Медицинское освидетельствование пациентов для выявления ВИЧ-инфекции проводится добровольно и бесплатно. Исключение составляют случаи, когда такое освидетельствование носит обязательный характер (обследование доноров крови, тканей и органов, работников отдельных профессий, перечень которых утвержден Правительством РФ). Как уже говорилось, лабораторное обследование по выявлению инфицирования ВИЧ осуществляется в два этапа: отборочное (скрининговое) и подтверждающее (верификационное) исследования.

При рассмотрении затрат по лабораторной диагностике ВИЧ-инфекции необходимо отметить, что стоимость анализа складывается из многих составляющих. В первую очередь это прямые затраты, включающие в себя стоимость реагентов и расходных материалов. Помимо прямых затрат, в стоимость анализа входят: суммарные накладные расходы (коммунальные платежи и др.), так называемый ремонтный фонд (средства, расходуемые на ремонт лабораторной техники), затраты на амортизацию оборудования

лаборатории, затраты на обеспечение контроля качества лабораторных исследований и заработная плата персонала. Экономические затраты на исследование образцов с отрицательным результатом определяются стоимостью тест-систем для иммуноферментного анализа и являются наименьшими. Расходы на исследование ВИЧ-позитивных образцов значительно возрастают, поскольку включают в себя затраты на закупку для ИФА тест-систем нескольких производителей и тест-систем для иммуноблоттинга. Наиболее дорогостоящими являются затраты на исследования образцов с неопределенным результатом.

Эпидемиологическое неблагополучие по ВИЧ-инфекции закономерно ведет к увеличению затрат на проведение лабораторных исследований. Анализ структуры скрининговых и арбитражных исследований по выявлению антител к ВИЧ в Санкт-Петербурге в 2009 году показал, что всего в течение года обследовано 570 069 человек, проведено 636 095 скрининговых исследований, при этом 19 501 образец (3,42%) был расценен как положительный. Из числа этих образцов, направленных для исследования в арбитражную лабораторию, подтверждено в арбитражном ИФА 14 564 образца (74,7%), среди них 7700 образцов расценены как положительные в иммуноблоте, остальные как неопределенные или отрицательные. Таким образом, процент положительных образцов крови из общего числа обследованных лиц составил 1,35%.

Суммарные затраты на лабораторную диагностику ВИЧ-инфекции в 2009 году составили 30 млн. 721 тыс. 571 руб., при этом затраты на скрининговые исследования – 15 539 850 руб. (50,6%), на арбитражные исследования – 15 млн. 181 тыс. 721 руб. (49,4%).

Лабораторное обследование ВИЧ-инфицированных пациентов согласно стандартам медицинской помощи требует больших экономических затрат. В настоящее время рамки существующего финансирования не позволяют проводить обследование ВИЧ-инфицированных пациентов в объеме, соответствующем утвержденным стандартам медицинской помощи. Главная задача клинико-диагностической лаборатории состоит в том, чтобы обеспечить врачей-клиницистов информацией, необходимой для лечения больного. Такая

информация представляет ценность только в том случае, если она точна, соответствует клинической ситуации и правильно используется врачом при принятии решений. В этой связи чрезвычайно большое значение имеет качество профессиональной подготовки кадров лабораторий и осведомленность значительного числа врачей-клиницистов в вопросах интерпретации результатов лабораторных анализов.

Прямые затраты на лечение ВИЧ-инфицированного пациента включают в себя также и лабораторное обследование. После лабораторного подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции дальнейшее обследование пациентов проводится в соответствии со стандартом медицинской помощи (приказ Минздравсоцразвития России № 474 от 09.07.2007 г.). Стандарт определяет кратность обследования пациентов при постановке на диспансерный учет и в период дальнейшего диспансерного наблюдения и включает разделы: диагностика, наблюдение в течение одного года, лечение в течение одного года. Данный стандарт является нормативной базой расчета финансовых затрат на обследование больных с ВИЧ-инфекцией при постановке на диспансерный учет, при плановом диспансерном наблюдении до начала ВААРТ и плановом наблюдении в период проведения ВААРТ в течение года. Стоимость обследования пациента при выявлении ВИЧ-инфекции составляет 5198 руб. Обследование пациента, не получающего ВААРТ, при диспансерном наблюдении в течение года – 11 232 руб. В задачи наблюдения в этот период входит проведение мониторинга эффективности и безопасности терапии ВИЧ-инфекции, обнаружение побочных нежелательных реакций и осложнений ВААРТ, а также их коррекция, определение динамики течения сопутствующих заболеваний и необходимости их лечения. Годовая стоимость обследования пациента, находящегося на лечении, 24 345 руб. Поэтому можно сделать вывод, что затраты на лабораторное обследование, так же как и на лечение, зависят от клинической стадии ВИЧ-инфекции. Совершенно очевидно, что в процессе лекарственной терапии ВИЧ-инфекции нередко формируются мутантные варианты ВИЧ, резистентные к конкретному противовирусному препарату. В связи с этим анализ лекарственной устойчивости ВИЧ к

антиретровирусным препаратам позволяет объяснить причину неэффективности лечения и назначить оптимальную комбинацию препаратов. Согласно утвержденному стандарту медицинской помощи 7% пациентов обследуется на лекарственную устойчивость ВИЧ.

Таким образом, проблема ВИЧ имеет громадное медицинское, социальное и экономическое значение, как для отдельного региона, отдельного государства, так и для всей человеческой популяции.

К настоящему времени четко определены этиологические факторы заболевания, патогенетические механизмы развития заболевания, временные фазовые этапы развития заболевания, местные особенности путей передачи инфекции, намечены основные направления фармакологической коррекции патологического состояния и профилактики вторичных инфекционных и неинфекционных последствий первичного поражения иммунной системы. За прошедшие годы были достигнуты немалые успехи в профилактике, диагностике и лечении этой инфекции, позволившие сохранить сотни тысяч жизней и приостановить быстрый рост эпидемии во многих странах. Несмотря на достигнутый прогресс, на сегодняшний день ВИЧ-инфекция остается неизлечимым заболеванием. Уникальный характер этой инфекции, способной передаваться от человека к человеку в одном и даже в нескольких поколениях и оставаться бессимптомной до поздней стадии иммунодефицита, значительно усложняет задачу излечения и выздоровления. Постоянная готовность вируса к мутациям и изменению своей генетической основы сделали его неуловимо трудной мишенью для целевого терапевтического вмешательства. Лишь комбинационный подход, включающий информирование населения и изменения в поведении членов общества, повсеместное тестирование на ВИЧ, особенно среди людей высокого риска, широкий доступ к антиретровирусной терапии в целях профилактики и лечения, способны приостановить распространение инфекции.

Сложность проблемы оказания медицинской помощи больным с ВИЧ-инфекцией в РФ состоит в том, что большинство пациентов инфицировались

более 10 лет назад. Широкое внедрение ВААРТ в нашей стране началось только с 2006 года. В настоящее время можно ожидать появление значительной части больных на стадии СПИДа, страдающих тяжелыми вторичными заболеваниями.

Вместе с тем, анализ литературных источников показал, что имеются существенные пробелы в изучении местных, региональных особенностей распространения заболевания и клинических проявлений ВИЧ-инфекции при первичной обращаемости на современном этапе эпидемии. Необходимо оценить характер проведения ВААРТ, наличие субтипов, первичной и вторичной лекарственной устойчивости ВИЧ, а также предполагаемый объем прямых медицинских затрат.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал исследования

Все обследования ВИЧ-инфицированных больных и их лечение проводились на базе Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями».

Для решения поставленных задач и достижения цели исследования были отобраны шесть основных групп пациентов (табл. 1):

Таблица 1

Группы пациентов, отобранных для проведения исследования

№ п/п	Группа больных	Кол-во чел.
1	Вставшие на учет и находящиеся на диспансерном наблюдении	1133
2	Длительное диспансерное наблюдение (более 12 лет)	129
3	Начало ВААРТ	1180
4	Изменение схем ВААРТ	696
5	Определение субтипа ВИЧ	1104
6	Определение лекарственной устойчивости ВИЧ на фоне ВААРТ	205

Проводились неоднократные обследования больных в период наблюдения и оценивались клинические, вирусологические и иммунологические результаты ВААРТ. Больным проводилось обследование в соответствии со стандартом медицинской помощи, утвержденным приказом Минздравсоцразвития России № 474 от 09.07.2007 г. [64]. Комплексное обследование больных проводилось амбулаторно. Все данные были занесены в электронные таблицы Microsoft Excel для последующей статистической обработки.

Полученные результаты обследования и лечения ВИЧ-инфицированных больных на протяжении длительного времени позволили проводить сравнительный анализ, в том числе по основным статистическим параметрам, полученным в результате проведенного исследования.

2.2. Общая характеристика больных

2.2.1. Группа пациентов, вставших на учет в разные этапы эпидемии

Для оценки диспансерного наблюдения и его особенностей на современном этапе было отобрано 1133 амбулаторные карты пациентов, которые встали на диспансерный учет в разные этапы эпидемии. Отбор проводился методом случайной выборки, при котором единственным критерием был год постановки на учет.

Первый этап – 2000–2002 годы – начало эпидемии (именно в этот период было выявлено большое количество пациентов с ВИЧ-инфекцией). Второй этап – 2006 год (начало широкомасштабного применения антиретровирусной терапии). Третий этап – современный (2010–2013 годы). За первый период было проанализировано 115 амбулаторных карт, за второй – 300, за третий – 718. Все, вошедшие в исследование пациенты, являются жителями Санкт-Петербурга. Распределение пациентов по возрасту и полу представлено в табл. 2 и табл. 3.

Таблица 2

Распределение по возрасту пациентов с ВИЧ-инфекцией, вставших на диспансерный учет на разных этапах эпидемии

Распределение по возрасту	2000–2002 гг.		2006 г.		2010–2013 гг.	
	абс	%	абс	%	абс	%
18–19 лет	28	24,3	30	10,0	15	2,1
20–29 лет	64	55,7	177	59,0	239	33,3
30–39 лет	14	12,2	58	19,4	318	44,3
40–49 лет	7	6,1	28	9,3	86	11,9
50 лет и старше	2	1,7	7	2,3	60	8,4
Всего	115	100	300	100	718	100

Таблица 3

Распределение по полу пациентов, вставших на диспансерный учет на разных этапах эпидемии

Распределение по полу	2000–2002 гг.		2006 г.		2010–2013 гг.	
	абс	%	абс	%	абс	%
Женщины	55	47,8	162	54	311	43,3
Мужчины	60	52,2	138	46	407	56,7
Всего	115	100	300	100	718	100

2.2.2. Группа пациентов, находящихся на диспансерном учете более 12 лет

Для оценки диспансерного наблюдения была взята группа первого этапа эпидемии, которая идеально подходила для этого. У подавляющего большинства ВИЧ-инфекция была выявлена на ранних стадиях и в течение двух лет с момента лабораторного обнаружения ВИЧ, все встали на диспансерный учет. 129 человек (68 мужчин и 61 женщина). Все пациенты состоят на учете с 2000–2002 годов. В группе преобладают лица, относящиеся к возрастной категории 18–29 лет (табл. 4).

Таблица 4

Распределение ВИЧ-инфицированных, наблюдавшихся более 12 лет, по возрасту и полу

Возраст	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс	%	абс	%	абс	%
18–19 лет	12	17,6	21	34,4	33	25,6
20–29 лет	42	61,8	30	49,2	72	55,8
30–39 лет	9	13,3	9	14,8	18	13,9
40–49 лет	3	4,4	1	1,6	4	3,1
50 лет и старше	2	2,9	0	0	2	1,6
Всего	68	100	61	100	129	100

2.2.3. Группа пациентов, которым была назначена высокоэффективная антиретровирусная терапия

В данную группу вошли 1180 пациентов, которым была впервые назначена ВААРТ в 2011 году. Мужчины составили 60% (697 человек), женщины – 40% (483 человека). Из них 28% (303 пациента) встали на диспансерный учет в текущем году. Преобладающее количество мужчин и женщин, оказалось в возрастных группах 30–39 лет (60,5% и 41,5% соответственно) и 20–29 лет (10,3% и 19,3% соответственно); 20,3% мужчин и 19,1% женщин были в возрасте от 40 до 49 лет (табл. 5).

Таблица 5

Распределение по возрасту и полу пациентов, которым была начата ВААРТ в 2011 году

Распределение по возрасту	Мужчины		Женщины	
	абс	%	абс	%
18–19 лет	0	0	63	13
20–29 лет	72	10,3	93	19,3
30–39 лет	422	60,5	200	41,5
40–49 лет	141	20,3	93	19,1
50 лет и старше	62	8,9	34	7,1
Всего	697	100	483	100

2.2.4. Группа пациентов, которым была изменена схема лечения

Всего 696 пациентам в 2011 году была изменена схема ВААРТ, 513 пациентам схема была заменена в связи с нежелательными побочными реакциями (НПР).

Всего пациентов, которым поменяли схему из-за НПР, было 513 человек: 251 мужчина (48,9%) и 262 женщины (51,1%).

Данные представлены в табл. 6.

Таблица 6

Распределение пациентов, которым была изменена схема в связи с нежелательными побочными реакциями, по стадиям заболевания и полу

Стадии ВИЧ	Мужчины		Женщины		Все пациенты	
	абс	%	абс	%	абс	%
2А	1	0,4	0	0	1	0,2
2Б	2	0,8	1	0,4	3	0,6
2В	0	0,4	0	0	0	
3	1	0,4	0	0	1	0,2
4А	158	63	217	82,8	375	73,1
4Б	33	13,1	21	8	54	10,5
4В	56	22,3	23	8,8	79	15,4
Всего	251	100	262	100	513	100

2.2.5. Группа пациентов, у которых был определен субтип ВИЧ

Всего с 2006 по 2011 год было выполнено 1104 исследования. Причинами направления пациентов на тестирование лекарственной устойчивости были признаки вирусологической неэффективности ВААРТ (отсутствие недетектируемой вирусной нагрузки после 6 месяцев ВААРТ, «всплески» вирусной нагрузки ВИЧ в процессе ВААРТ после первичного подавления репликации вируса), а также изучение первичной фармакорезистентности среди ВИЧ-инфицированных пациентов до начала ВААРТ. Генотипирование с

последующим анализом и определением профиля резистентности проводилось врачом-лаборантом Н.Е. Дементьевой.

2.2.6. Группа пациентов, имеющая лекарственную устойчивость ВИЧ, и контрольная группа

В ходе исследования было ретроспективно проанализировано 205 амбулаторных карт больных, получающих ВААРТ не менее 1 года. Для исследования были отобраны две группы пациентов: первая группа (группа резистентности) – 107 человек, получающих ВААРТ и имеющих в анамнезе резистентность вируса к одному или более антиретровирусному препарату; вторая группа (сравнения) – 98 пациентов, находящихся на комбинированной антиретровирусной терапии и не имеющих какой-либо резистентности. В группе с резистентностью было 60 мужчин (56,1%) и 47 женщин (43,9%), в группе контроля – 56 мужчин (57,1%) и 42 женщины (42,9%). Работа была проведена совместно с врачом-инфекционистом З.В. Губой.

2.3. Методы обследования

2.3.1. Клинико-лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции

Диагноз ВИЧ-инфекции у всех больных был подтвержден выявлением специфических антител к ВИЧ при серологическом исследовании крови в реакциях ИФА и ИБ [2, 12]. Сегодня для диагностики ВИЧ используют комбинированные ИФА-тесты четвертого поколения, которые одновременно могут выявлять как антитела, так и антигены. Они обладают высокой аналитической чувствительностью. Вследствие того, что ИФА четвертого поколения могут выявлять антиген p24, они незаменимы для выявления инфекции на ранних стадиях [12, 52]. Благодаря им ВИЧ-инфекцию сегодня выявляют через 6 недель после инфицирования.

Лабораторная диагностика ВИЧ состоит из двух этапов. На первом этапе выявляют суммарные антитела против антигенов ВИЧ с использованием ИФА.

Это так называемый скрининг на наличие антител к ВИЧ. При положительном или сомнительном результате в ИФА приступают ко второму диагностическому этапу, на котором подтверждают наличие инфицирования ВИЧ методом иммунного блоттинга (иммуноблот). Иммуноблот выявляет антитела к отдельным антигенам вируса. В клинической практике используются только те тест-системы, которые утверждены к применению Министерством здравоохранения и социального развития РФ [52]. Все лабораторные процедуры проводятся обязательно в строгом соответствии с утвержденными инструкциями [52].

2.3.2. Иммуноферментный анализ (ELISA)

Методы ИФА обладают высокой чувствительностью, кроме того, можно исследовать одновременно большое количество образцов [2]. Методология иммуноферментного анализа достаточно проста. Ко дну ячейки 96-луночного планшета прикрепляются ВИЧ-антигены. Антитела, которые присутствуют в плазме крови пациента, реагируют с антигеном. После добавления определенных реактивов происходит окрашивание содержимого лунки, которое затем измеряется спектрофотометром. Регистрируемая оптическая плотность является количественной мерой степени окраски, которая прямо пропорциональна количеству связанных антител.

Другой метод ИФА основан на принципе, когда антитело, находящееся в плазме, затем вставляется в виде «сэндвича» между двумя молекулами антигена, одна из которых иммобилизована на твердой фазе, а другая соединена с ферментом. После добавления субстрата происходит окрашивание пропорционально концентрации антител. Данный метод ИФА с применением «сэндвича» антигенов наиболее чувствительный и может выявлять все виды антител, включая IgM. Новое поколение комбинированных ИФА-тестов одновременно выявляет как антиген, так и антитела [52]. Эти тесты обладают рядом преимуществ – они быстро выполняются, экономичны и при этом высокочувствительны. Ложноотрицательные результаты приходятся на ранние

сроки от момента инфицирования, когда антител в сыворотке крови еще мало, особенно если применяются тест-системы старого поколения или на стадии СПИДа, когда иммунная система так истощена, что организм уже не в состоянии производить антитела [52]. В 0,02–0,5% случаев могут встречаться и ложноположительные реакции. Обычно подобные реакции имеют место у больных с аутоиммунными заболеваниями, при инфицировании вирусом Эпштейна-Барра, при наличии ревматоидного фактора [2].

2.3.3. Иммунный блот

Иммунный блоттинг, или иммуноблот (ИБ) является «золотым стандартом» для подтверждения диагноза ВИЧ-инфекции [12]. В основе метода лежит электрофорез, который позволяет разделение антигенов ВИЧ, полученных в результате лизиса вируса. Компоненты вируса денатурируют, им придается отрицательный заряд, и они раздвигаются на основании их молекулярных весов. Благодаря такому расчленению вируса можно определять антитела к каждому из белков вируса при проведении исследования, которое сходно с методикой ИФА. Белки вируса переносят на нитроцеллюлозу с помощью другой процедуры электрофореза. Нитроцеллюлозная мембрана содержит полосы антигенов, которые соответствуют белкам вируса. Если в плазме пациента содержатся специфические антитела, образуется комплекс антиген–антитело, который реагирует со специальным субстратом с образованием нерастворимого окрашенного вещества (окрашенной полосы). В итоге при положительном результате появляется набор полос, характерный для ВИЧ. Вирусные антигены ВИЧ-1 делятся на следующие: gp160, gp120, p68, p55, p51, gp41, p31, p25, p18. «gp» – это гликопротеиды; «p» – протеины. Цифры обозначают молекулярные веса [2, 3, 52, 54].

2.4. Основные методы обследования ВИЧ-инфицированных больных

Основным методом оценки текущего состояния был клинический, которым обследованы все больные ВИЧ-инфекцией, входящие в изучаемую группу. На основании данных клинико-лабораторного обследования (в диагностическом процессе, кроме врача-инфекциониста, принимали участие невропатолог, офтальмолог, фтизиатр, дерматолог, нарколог и др.), было сделано заключение о наличии ВИЧ-инфекции, клинической стадии и фазы заболевания в соответствии с классификацией В.И. Покровского (2001 г.) [73], а также о наличии и степени выраженности сопутствующих заболеваний.

2.4.1. Клиническое и инструментальное обследования

Клиническое наблюдение за больными ВИЧ-инфекцией включало антропометрические данные (рост, вес), уровень артериального давления (АД), оценку тяжести основного заболевания по стадиям и выраженности клинических проявлений, а также сопутствующей патологии и осложнений.

Инструментальное обследование внутренних органов включало электрокардиографию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, рентгенографию органов грудной клетки. При наличии клинических показаний выполнялись фиброгастродуоденоскопия, томография органов грудной клетки, а также компьютерная или магнитно-ядерная томография головного мозга.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости проводилось с использованием ультразвукового сканера Medison Sonoace-8000SE.

При выставлении диагноза использовалась Российская классификация ВИЧ-инфекции (версия 2006 года) [73].

1. Стадия инкубации.

2. Стадия первичных проявлений.

А. Бессимптомная сероконверсия.

Б. Острая ВИЧ-инфекция без вторичных заболеваний.

В. Острая инфекция с вторичными заболеваниями.

3. Субклиническая стадия.

4. Стадия вторичных заболеваний.

4А – Потеря веса < 10%; грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых; опоясывающий лишай; повторные фарингиты, синуситы.

Фазы: прогрессирование, ремиссии.

4Б – потеря веса > 10%; необъяснимая диарея или лихорадка более одного месяца; волосистая лейкоплакия; туберкулез; повторные или стойкие вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов; повторный или диссеминированный опоясывающий лишай; локализованная саркома Капоши.

4В – кахексия; генерализованные бактериальные, вирусные, грибковые, протозойные и паразитарные заболевания; пневмоцистная пневмония; кандидоз пищевода, бронхов, легких; атипичные микобактериозы; диссеминированная саркома Капоши; поражения ЦНС различной этиологии.

5. Терминальная стадия.

Прогрессирование: на фоне отсутствия противоретровирусной терапии; на фоне противоретровирусной терапии.

Ремиссия: спонтанная; после ранее проводимой противоретровирусной терапии; на фоне противоретровирусной терапии.

2.4.2. Лабораторные методы обследования пациентов

Всем пациентам выполнялось обследование с обязательным исследованием количества РНК-копий ВИЧ в крови – вирусная нагрузка, иммунного статуса, по показаниям – резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам [52, 64].

Иммунологическое обследование включало определение основного показателя клеточного иммунитета, характеризующего степень иммуносупрессии при ВИЧ-инфекции – Т-хелперов (CD4-лимфоцитов). В качестве материала для исследований использовали сыворотку крови пациентов, полученную

стандартным методом [52, 64]. Исследование проводили с применением моноклональных антител фирмы Becton Dickinson методом проточной цитофлуориметрии на анализаторах BD FACSCalibur и BD FACSCanto 2.

Для определения вирусной нагрузки использовалась тест-система для количественного определения РНК ВИЧ-1 COBAS AmpliPrep/COBAS TagMan HIV-1 Test, v2.0 (Roche Molecular Systems, Inc., USA). Очищение препаратов РНК производилось на аппарате для автоматической пробоподготовки COBAS AmpliPrep, а на анализаторе COBAS TagMan выполнялись транскрипция, амплификация и детекция результата. Границы теста составляли от 50 до 10^6 коп/мл. На отечественной тест-системе «Ампли Сенс ДНК-ВИЧ-96 М» и коммерческой тест-системе фирмы Roche – Amplicor HIV-1 Monitor test выполняли качественную полимеразную цепную реакцию (ПЦР) ДНК ВИЧ.

Для генотипирования применялась система ViroSeq HIV-1 Genotyping System v.2.0 (Celera Corporation, USA). Тест-система предназначена для определения нуклеотидной последовательности гена протеазы (1–99 кодоны) и двух третей гена обратной транскриптазы (1–335 кодоны) ВИЧ-1. Определение нуклеотидной последовательности проводилось на анализаторе молекул ДНК ABI Prism 3100 Avant, а результаты интерпретировались в программе ViroSeq v.2.8.

Для исследования биохимических показателей использовались стандартные методики и биохимические анализаторы Cobas integra 400, Vitalab flexor. Всем пациентам определяли аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ) общий и фракционный билирубин, уровень глюкозы, липазу, амилазу, креатинин, мочевину, общий белок, липидограмму. Всем пациентам определяли маркеры гепатитов В и С. С помощью метода ИФА проводили обследование на HBsAg, HBeAg, HBcorAB, HBeAB, HBsAB и HCVAB.

Лабораторные исследования проводили в лаборатории СПБ ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (заведующая лабораторией – к.м.н. З.Н. Лисицина).

2.4.3. Определение CD4-Т-лимфоцитов

Прогрессивное уменьшение количества CD4-Т-лимфоцитов – основных маркеров ВИЧ-инфекции и обуславливает развитие вторичных заболеваний [2, 3, 71]. Мониторинг количества CD4-Т-клеток продолжает оставаться одним из главных критериев оценки прогрессирования заболевания.

Оценку количества CD4-лимфоцитов в крови выполняли методом проточной цитофлуориметрии по одноплатформенной технологии на проточном цитометре Becton Dickinson FACS Calibur с использованием реагента TriTEST CD3/CD4/CD45 в пробирках TruCount.

Принцип метода: метод основан на использовании моноклональных антител, конъюгированных (прямой метод) или неконъюгированных с флуоресцентной меткой (непрямой метод). При использовании неконъюгированных антител применяются связывающие антимышиные поликлональные антитела, меченные флуоресцентной меткой. В качестве флуоресцентных красителей используются флуоресцинизотиоцианат, который дает зеленое окрашивание или R-фикоэритрин, который дает красно-оранжевое окрашивание. Учет результатов проводится с помощью проточного цитофлуориметра. Принцип его работы заключается в следующем: суспензия предварительно окрашенных клеток под давлением впрыскивается в центр быстро движущегося в том же направлении потока жидкости, в результате чего скорость движения клеток резко возрастает, и они выстраиваются, образуя столбик, окруженный оболочечной жидкостью. Благодаря приему гидродинамической фокусировки создаются условия ламинарного потока без перемешивания суспензии клеток с обтекающей жидкостью. Попадая в измерительную камеру прибора, клетки возбуждаются светом определенной длины волны, идущим от аргонового лазера или ртутно-кварцевой лампы, и посылают световые сигналы другой длины волны, которые, проходя через систему оптических линз, фильтров, двухцветовых зеркал, регистрируются фотоэлектронным умножителем, преобразующим эти световые сигналы в

электрические. Последние обрабатываются компьютером и выдаются как характеристики клеток в виде гистограмм. При этом в случае одномерной гистограммы на оси абсцисс откладывается интенсивность флуоресценции клеток, а по оси ординат – число клеток с определенной интенсивностью флуоресценции.

При проведении лабораторных исследований крови в целях получения достоверных результатов необходимо производить правильный забор образцов крови и обеспечивать их своевременную доставку в лабораторию. Результат исследования и его интерпретация могут быть недостоверными, если были нарушения на преаналитическом этапе. Забор крови должен осуществляться утром натощак при соблюдении условия, что накануне пациент в течение 12 часов воздерживается от приема большого количества пищи, употребления алкоголя, а также от чрезмерной физической нагрузки. Забор крови осуществляют в положении пациента сидя. Наложенный на руку жгут снимают сразу после того, как игла попадет в вену. При этом жгут не должен находиться на руке более 1 минуты.

Взятие крови осуществляется до проведения лечебных и диагностических процедур. Если пациенту проводится внутривенное вливание, забор крови должен осуществляться на другой руке. Канюлю катетеров обязательно промывают физиологическим раствором. Кровь берется в вакуумную пробирку, которая содержит антикоагулянт. При подсчете форменных элементов крови с использованием автоматических гематологических анализаторов в качестве антикоагулянта обычно используют ЭДТА (EDTA – Ethylene Diamine Tetraacetic Acid) (1,5+/–0,15 мг на мл крови). Кровь тщательно перемешивают с антикоагулянтом, чтобы не образовывались сгустки, для этого пробирку осторожно переворачивают не менее 8 раз. Недопустимо использование миксеров и встряхивание пробирок, так как эти действия могут привести к гемолизу. Кроме этого, должна соблюдаться необходимая пропорция соотношения количества крови и антикоагулянта. Слишком маленький или наоборот слишком большой объем крови может привести к неправильным результатам.

На пробирке с кровью указывают идентифицирующие данные пациента и время забора крови. В направлении указывают фамилию, имя и отчество пациента, возраст, пол, дату и время забора крови. Если в момент обследования больной принимает лекарственные средства (цитостатики, антибиотики, гормоны), должна быть сделана соответствующая запись в сопроводительном документе. Транспортировать образец крови необходимо при комнатной температуре (18–25 °С). Следует избегать замораживания или перегревания образцов, так как нарушение температурного режима приведет к искажению результатов иммунофенотипирования. Образцы крови необходимо доставить в лабораторию как можно скорее. Во время транспортировки пробирки с кровью должны находиться в специальном контейнере в вертикальном положении [32].

2.4.4. Определение концентрации РНК ВИЧ-1 в крови

Количественные методы определения РНК ВИЧ в периферической крови в настоящее время являются обязательными исследованиями при диспансерном наблюдении, для решения вопроса о назначении антиретровирусной терапии и при контроле эффективности ВААРТ. Определение вирусной нагрузки ВИЧ выполнялось с использованием тест-систем Abbott RealTime HIV-1 и COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HIV-1 Test, version 2.0. Чувствительность тест-систем составляла соответственно 40 коп/мл и 20 коп/мл. Производился сбор, хранение и транспортировка образцов для проведения исследования крови на вирусную нагрузку. Способы сбора, условия хранения и транспортирования материала для определения вирусной нагрузки ВИЧ должны соответствовать требованиям СП 1.2.036-95 «Порядок учета, хранения, передачи и транспортирования микроорганизмов I–IV групп патогенности».

Для проведения анализа по определению вирусной нагрузки ВИЧ используется плазма крови. Не менее 5 мл цельной крови собирается в одноразовую пробирку с ЭДТА в соотношении 1:20. После забора крови пробирка закрывается крышкой и переворачивается 3–4 раза. Хранится образец не более

6 часов при температуре +2–8 °С. Плазма крови отбирается не позднее 6 часов после взятия крови. Для того чтобы провести отбор плазмы пробирку с цельной кровью центрифугируют при 800–1600 g в течение 20 минут. Хранят плазму при температуре –70 °С. Для повторного исследования плазмы на вирусную нагрузку делают аликвоты исходного образца и хранят при температуре –70 °С. Нельзя замораживать/оттаивать плазму более 2-х раз.

Выделение РНК ВИЧ-1: для повышения чувствительности тест-систем рекомендуется использовать методику предварительного ультрацентрифугирования плазмы крови. Для этого используют ультрацентрифугу 24 000 g, в которой в течение 1 часа при температуре +2–8 °С центрифугируют 1 мл плазмы крови, супернатант удаляют, а полученный осадок вирусных частиц выделяют по описанной в тест-системе методике.

Методика выделения РНК ВИЧ-1 основана на специфической обратимой сорбции РНК в присутствии хаотропных солей (гуанидинтиоцианат) на частицах силикагеля и последующей отмывке сорбента с РНК от белков, солей и других ингибиторов ПЦР.

Принцип одновременного тестирования образца плазмы крови с внутренним контрольным образцом (ВКО) лежит в основе количественных тестов. ВКО с известной концентрацией РНК добавляется в каждую пробу при выделении РНК и проходит через все этапы анализа одновременно с изучаемым образцом крови. Концентрация РНК ВКО подобрана так, чтобы конкуренция на этапе ПЦР между ВКО и анализируемой матрицей была минимальна в заданном диапазоне измерения. При тестировании образцов крови параллельно тестируют 2 положительных контрольных образца с высокой и низкой концентрацией РНК ВИЧ и отрицательного контрольного образца. РНК, выделенная из плазмы крови, крайне нестабильна, поэтому ее не рекомендуют хранить. Обратная транскрипция и полимеразная цепная реакция с детекцией продуктов производится в режиме реального времени (Real-time ПЦР).

Выделенная РНК для проведения реакции обратной транскрипции инкубируется в реакционном буфере с MuLV-ревертазой при температуре 40 °С, а

затем полученная комплементарная ДНК (кДНК) поступает в ПЦР или хранится в холодильнике при температуре от –15 °С до –25 °С не более двух недель или при –70 °С длительно. Для выявления продуктов амплификации используется TaqMan-подход, который основан на использовании 5'-экзонуклеазной активности полимеразы и гибридизационно-флуоресцентного зонда. Интерпретация результатов производится на основании наличия (или отсутствия) пересечения кривой флуоресценции с установленной на соответствующем уровне пороговой линией, что соответствует наличию (или отсутствию) значения порогового цикла «Ct» в соответствующей графе в таблице результатов.

Для построения калибровочной кривой в процессе Real-time ПЦР необходима постановка ДНК-калибраторов ВИЧ и ВКО, с помощью которой производится расчет концентрации кДНК ВИЧ и ВКО в исследуемых образцах. Расчеты концентрации кДНК и построение калибровочной кривой осуществляются с применением программного обеспечения используемого прибора.

2.4.5. Определение резистентности ВИЧ к лекарственным препаратам

Определение профиля резистентности ВИЧ выполнялось с помощью системы генотипирования ViroSeq HIV-1 (Celera Diagnostics), предназначенной для анализа гена протеазы (кодоны 1–99) и двух третей гена обратной транскриптазы (кодоны 1–335).

Для исследования использовалась плазма крови ВИЧ-инфицированных пациентов. На первом этапе выполнялся лизис вируса и очистка препарата с целью получения РНК ВИЧ. Далее проводилась реакция обратной транскрипции для получения кДНК, а затем полимеразная цепная реакция для накопления изучаемого фрагмента гена *pol* ВИЧ. Затем выполнялась очистка ПЦР-продукта и реакция циклического секвенирования с использованием меченых флуоресцентными красителями дидезоксинуклеотидов. После очистки продуктов секвенирования и денатурации их в формамиде проводилась процедура

капиллярного электрофореза в полимере POP-6 для детекции нуклеотидной последовательности с помощью анализатора молекул ДНК ABI Prism 3100-Avant. Для анализа мутаций и определения профиля резистентности использовалась программа интерпретации мутаций лекарственной устойчивости HIVdb Program: Sequence Analysis (version 6.0.11, 2011-03-29), представленная на сайте Стенфордского университета *(http://hivdb.stanford.edu)*, для субтипирования ВИЧ – программы REGA HIV-1 Subtyping Tool – Version 2.0 *(http://hivdb.stanford.edu)* [3, 4] и COMET HIV-1/2 *(http://comet.retrovirology.lu)*, для оценки первичной лекарственной устойчивости – программа Calibrated Population Resistance (CPR) Tool Version 6.0 *(http://hivdb.stanford.edu)*. Генотипирование с последующим анализом и определением профиля резистентности проводилось врачом-лаборантом Н.Е. Дементьевой.

2.5. Методы лечения ВИЧ-инфекции

Лечение ВИЧ-инфекции включает в себя лечение вторичных и оппортунистических заболеваний, проведение первичной и вторичной профилактики оппортунистических инфекций и специфическую высокоактивную антиретровирусную терапию. ВААРТ является основным компонентом лечения больных ВИЧ-инфекцией [56, 74].

2.5.1. Высокоактивная антиретровирусная терапия

В Центре создана и работает на регулярной основе комиссия специалистов для обеспечения независимого консультирования и принятия решений по вопросам лечения и профилактики ВИЧ-инфицированного пациента. В составе комиссии – ведущие специалисты разных специальностей, имеющие длительный опыт работы по данной проблеме. При назначении тех или иных схем ВААРТ, члены комиссии руководствуются российскими и международными рекомендациями, публикуемыми ежегодно в специальных выпусках FDA и EACS (Европейское международное сообщество по лечению больных ВИЧ/СПИД),

международными консенсусами – документами, принятыми по вопросам лечения вирусных гепатитов, а также непосредственным опытом работы специалистов, полученным в Центре. Члены комиссии определяют момент начала терапии, целесообразность и возможность ее отсрочки. Схема ВААРТ подбирается индивидуально для каждого пациента с учетом возраста, пола, сопутствующих заболеваний и клинико-лабораторных данных. Кроме того, проводится замена схем терапии, связанная с плохой переносимостью, побочными действиями, возможными лекарственными взаимодействиями, а также иммунологической и вирусологической неэффективностью, в том числе и в результате развития резистентности. Обсуждается выбор очередности лечения и обследование при сочетанных оппортунистических и/или сопутствующих заболеваниях в диагностических не ясных случаях

Схема ВААРТ состоит из нуклеозидной основы и третьего препарата. Нуклеозидная основа состоит из двух препаратов, относящихся к группе нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Один из этих препаратов, как правило, ламивудин, а второй – либо зидовудин, либо ставудин, либо диданозин, либо абакавир, либо тенофовир. Третьим компонентом схемы может быть или препарат из группы ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, или ингибитор протеазы, или ингибитор интегразы (ИИ).

Выделяют схемы первого, второго и третьего ряда, а также схемы спасения. Под схемами первого ряда понимают схемы, назначаемые пациентам, которые ранее не получали ВААРТ. Под схемами второго ряда подразумевают режимы ВААРТ, применяемые в случае неэффективности схемы первой линии. Схемы третьего ряда назначают при неэффективности схем второго ряда. Схемы спасения (схемы резерва) – это нестандартные схемы, которые применяются при неэффективности схем второго и последующих рядов. Кроме того, согласно российским рекомендациям, схемы делятся на предпочтительные, альтернативные и приемлемые. Предпочтительные – это схемы с доказанной эффективностью, безопасностью, хорошей переносимостью и экономичностью. Альтернативные схемы имеют преимущество перед предпочтительными схемами

по безопасности и эффективности для отдельных категорий пациентов. Приемлемые применяются только при невозможности назначения предпочтительных и альтернативных схем.

Всем пациентам противоретровирусная терапия проводилась по схемам высокоактивной терапии, то есть пациенту одновременно назначалось три противовирусных препарата.

2.5.2. Диспансерное наблюдение при проведении ВААРТ

Задачами клинико-лабораторного наблюдения на фоне антиретровирусной терапии являются: оценка течения ВИЧ-инфекции, оценка эффективности проводимой терапии, оценка безопасности проводимой терапии, оценка полноты проведения терапии, выявление сопутствующих заболеваний [56, 74]. Пациентам, получающим ВААРТ, проводились те же исследования, что и при диспансерном наблюдении до ее начала. На основании этих обследований принималось решение об эффективности и безопасности проводимой терапии, при необходимости схемы изменялись. Замена схем проводилась комиссионно с участием клинического фармаколога д.м.н. Н.Г. Захаровой, профессора А.Г. Рахмановой. Анализ побочных эффектов ВААРТ был проведен совместно с врачом-инфекционистом Г.А. Ефимовым.

2.6. Методы подсчета прямых медицинских затрат на лечение пациента с ВИЧ-инфекцией

Стоимость схем ВААРТ рассчитывалась на основании цены на препараты, которые были взяты из Государственного реестра цен на жизненно важные и необходимые лекарственные препараты (ЖНВЛП) от 24.02.2014 г. (http://www.ros-med.info/price-reestr/).

Расчеты затрат на лабораторные исследования по первичной диагностике ВИЧ-инфекции и затрат в период диспансерного наблюдения до назначения и после назначения ВААРТ согласно утвержденным стандартам медицинской

помощи ВИЧ-инфицированным пациентам были проведены З.Н. Лисициной и соавт. (2010 г.) [52]. Расчет минимальной стоимости обследования и лечения пациентов, с наиболее часто встречающимися оппортунистическими инфекциями и сопутствующими заболеваниями был проведен по данным стационара Центра СПИДа к.м.н О.Н. Леоновой и соавт. (2013 г.) [50].

2.7. Методы оценки результатов и статистической обработки данных

При планировании исследования предполагалось, что комплексное клинико-лабораторное обследование и оценка их результатов позволит решить некоторые актуальные вопросы существующей проблемы, позволит в наиболее полной и точной степени определить возможные особенности этиопатогенетических механизмов возникновения и развития заболевания, объем патологического процесса и особенности лекарственной терапии.

2.7.1. Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных проведен в системе STATISTICA for Windows (версия 9). Данная система является интегрированной средой статистического анализа и обработки данных. Она осуществляет все расчеты по стандартным формулам математической статистики, используя только существующие измеренные данные (все пропуски исключаются из расчетов).

Анализ частотных характеристик исследуемых качественных показателей выполнялся с помощью непараметрических методов χ^2, χ^2 с поправкой Йетса, критерия Пирсона, критерия Фишера. Сравнение изучаемых количественных параметров, в исследуемых группах осуществлялось с использованием критериев Манна-Уитни, медианного хи-квадрата и модуля ANOVA. Для оценки связей между показателями рассчитывались коэффициенты ранговой корреляции [16].

Был применен метод математического моделирования для анализа вероятных сценариев циркуляции различных субтипов и фармакорезистентных форм вируса в Санкт-Петербурге. Раздел по математическому моделированию был выполнен совместно с к.т.н. В.В. Розенталем и врачом-лаборантом Н.Е. Дементьевой [8].

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ И ЕГО ОСОБЕННОСТИ

3.1. Основные закономерности эпидемии ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге и принципы диспансерного наблюдения

В Санкт-Петербурге степень заболеваемости ВИЧ-инфекцией регистрируется на уровне 46,4 на 100 тыс. населения. Общее число людей с ВИЧ-инфекцией на конец 2013 года составляет 58 669 человек, из них жителей Санкт-Петербурга – 47 104. В 2013 году умерло больных с ВИЧ-инфекцией 1191 человек, из них у 587 человек причиной смерти была ВИЧ-инфекция [65].

Ретроспективный анализ заболеваемости ВИЧ-инфекцией в за последние 5 лет подтверждает, что:

– обращаемость за медицинской помощью в Центр СПИДа лиц с большим стажем наркотизации, продолжительным анамнезом болезни (более 5 лет) значительно превышает число больных, заразившихся и выявленных недавно;

– имеют место изменения в путях распространения ВИЧ среди новых больных (заразившихся в последние 4 года) – преобладает половой путь инфицирования;

– происходят сдвиги в гендерной и возрастной характеристиках больных с ВИЧ-инфекцией.

Изучение проблемы показало, что эпидемический процесс в Санкт-Петербурге протекает симметрично республиканскому и может быть разделен на 3 этапа по путям распространения вируса [19, 23].

Первый этап – до 1999 года. Медленное распространение инфекции половым, включая гомосексуальный, путем, что обеспечивало ежегодный прирост заболевших до 100 человек.

Второй этап – до 2006 года. Включение в 1999 году в эпидемический процесс инъекционных наркопотребителей резко изменило характер эпидемического процесса.

В 2000 году заболеваемость ВИЧ-инфекцией возросла в 7 раз, а в 2001 году – в 22 раза по сравнению с 1999 годом.

Третий этап – до настоящего времени, характеризующийся интенсификацией полового пути распространения и начальной генерализацией ВИЧ-инфекции среди населения города [61,72] (табл. 1).

Таблица 1

Количество выявленных и умерших больных с ВИЧ-инфекцией в Санкт-Петербурге за 2009–2013 годы

Показатели	Годы				
	2009	2010	2011	2012	2013
Кумулятивное количество выявленных случаев ВИЧ, чел.	38 736	39 809	42 117	44 583	47 104
Количество умерших, чел.	1079	805	1010	968	1191

Особенностями эпидемии ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге на сегодняшний день является нарастание доли полового пути передачи и как следствие – феминизация эпидемии [23].

Диспансерное наблюдение за ВИЧ-инфицированными пациентами проводится на основании приказа № 170 от 16.08.1994 г. «О мерах по совершенствованию профилактики и лечения ВИЧ-инфекции в Российской Федерации». Именно этот приказ лег в основу формирования Центров СПИДа. В данном документе было отмечено, что «хорошая организация медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией не только является одним из главных условий, позволяющих существенно увеличить продолжительность и улучшить качество их жизни, но и важным противоэпидемическим мероприятием». Надо отметить, что в 1994 году еще не было высокоактивной противовирусной терапии, на тот момент существовала лишь монотерапия азидотимидином. Были определены задачи диспансерного наблюдения, необходимый объем обследования и его сроки.

После введения в РФ широкомасштабной высокоактивной антиретровирусной терапии в 2006 году появились методические рекомендации «Диспансерное наблюдение за пациентами с ВИЧ-инфекцией» № 7124-РХ от

29.12.2006 г. В методических рекомендациях делается акцент на необходимости соблюдения конфиденциальности и обеспечения психосоциальной адаптации пациентов. Кроме того, подчеркивается, что наличие у пациентов психологической напряженности и асоциальность части пациентов обуславливает повышенную психологическую нагрузку на медицинский персонал. Залогом эффективного лечения больных ВИЧ-инфекцией, увеличения продолжительности и сохранения качества их жизни является психосоциальная адаптация пациентов и своевременное начало специфической антиретровирусной терапии, способной предотвратить развитие характерных для этого заболевания угрожающих жизни поражений. Обследования пациента в рамках диспансерного наблюдения должны проводиться с его добровольного информированного согласия. Иными словами, пациент имеет право отказаться от диспансерного наблюдения. Привлечение пациентов, особенно, асоциальной ее части для диспансерного наблюдения является сложной, а иногда просто невыполнимой задачей.

В декабре 2005 года было издано распоряжение Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга и Территориального управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Санкт-Петербургу от 13.12.2005 г. № 461-р/19 «О порядке учета и регистрации ВИЧ-позитивных лиц и больных ВИЧ-инфекцией в Санкт-Петербурге». В результате все медицинские учреждения должны регистрировать выявленных больных ВИЧ-инфекцией в Городском Центре, а инфекционисты поликлиник должны направлять пациентов для диспансерного наблюдения. Проведенные меры привели к увеличению количества пациентов, поставленных на диспансерный учет. Рекомендуется активное приглашение ВИЧ-инфицированных лиц на периодические обследования, но при этом не должно нарушаться их право на отказ от обследования и лечения, а равно и право наблюдаться в медицинском учреждении по собственному выбору. К сожалению, правом отказа от обследования и лечения пользуется достаточно большое количество пациентов.

Правильная организация диспансеризации пациентов с ВИЧ-инфекцией имеет не только большое значение для продления их трудоспособности и улучшения качества жизни, но также должна вести к снижению общих затрат здравоохранения на лечение этих пациентов. Раннее выявление ВИЧ-инфекции, равно как и качественное лечение, ограничивающее прогрессию заболевания, являются экономически высокоэффективными мерами [43].

3.2. Анализ охвата диспансерным наблюдением ВИЧ-инфицированных пациентов, выявленных на территории Санкт-Петербурга в 2011–2013 годы

На основании отчета Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по реализации приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения «Сведения о мероприятиях по профилактике ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявлению и лечению больных ВИЧ» за 2013 год зарегистрировано 47 104 ВИЧ-инфицированных жителей Санкт-Петербурга, за 2012 год – 44 583, за 2011год – 42 117. Диспансерное наблюдение в городе проводится не только в поликлиническом инфекционном отделении Центра СПИДа, но также в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина, районных поликлиниках, системе Главного управления Федеральной службы исполнения наказаний. Согласно этого же отчета всего на диспансерном учете состояло в 2011 году – 28 326 человек, 2012 году – 31 920, а в 2013-м – 37 703 человека. Основная доля пациентов состоит на диспансерном учете в Центре СПИДа. На 31.12.2013 года в Центре на диспансерном наблюдении состояло 23 796 пациентов, в 2012-м – 21 574, в 2011-м – 19 262.

Таким образом, за последние три года процент привлечения больных с ВИЧ-инфекцией к диспансерному наблюдению в Санкт-Петербурге увеличился. Это связано как с улучшением работы Центра (увеличение врачей-инфекционистов, открытие в шести районах города отделений хронических вирусных инфекций), а также и с уменьшением доли асоциальных пациентов

в связи с увеличением полового пути инфицирования. Данные представлены в табл. 2 и на рис. 1 и рис. 2.

Таблица 2

Диспансерное наблюдение больных с ВИЧ-инфекцией в Санкт-Петербурге

Количество пациентов	Годы		
	2011	**2012**	**2013**
Выявленные случаи ВИЧ	42 117	44 583	47 104
Взятые на диспансерное наблюдение	28 326 (67,3%)	31 920 (71,6%)	37 703 (80,0%)
Наблюдающиеся в Центре СПИДа	19 262 (45,7%)	21 574 (48,4%)	23 796 (50,5%)

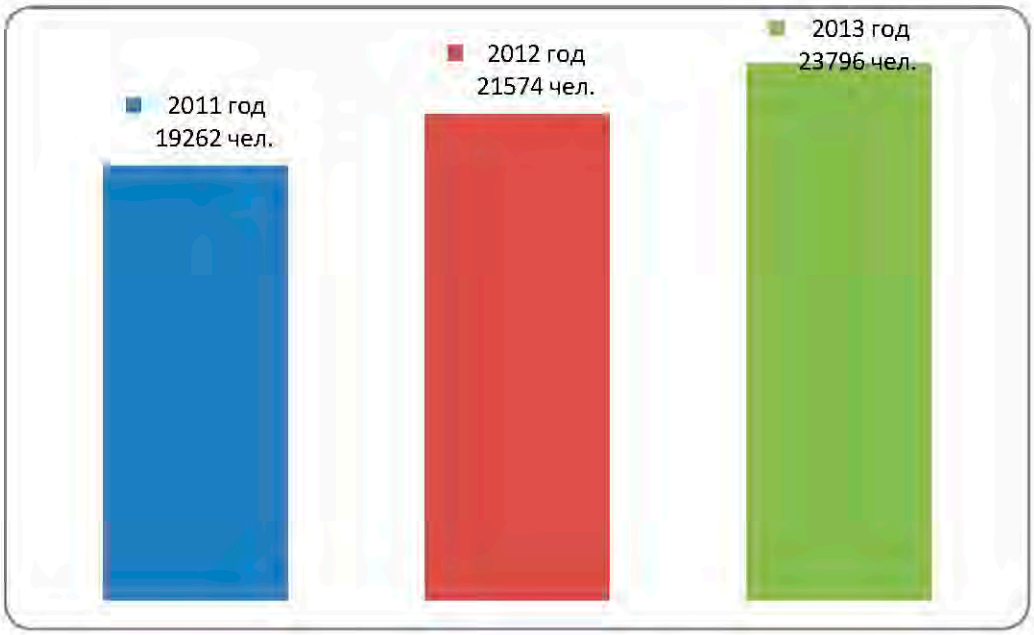

Рис. 1. Количество ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении в Центре СПИДа

На сегодняшний день больше половины пациентов с ВИЧ-инфекцией от числа выявленных находятся под наблюдением Центра СПИДа. Диспансерное наблюдение подразумевает обязательное исследование основного лабораторного показателя прогрессирования – CD4-лимфоцитов [64].

В 2011 году из 19 262 пациентов, находящихся на диспансерном учете, прошли диспансерное обследование с определением иммунного статуса 10 082 человека (52,3%), в 2012-м – 11 548 из 21 574 пациентов (53,5%), в 2013-м – 15 920 из 23 796 пациентов (66,9%). Таким образом, почти половина ВИЧ-инфицированных в Санкт-Петербурге наблюдается нерегулярно.

3.3. Динамика постановки на диспансерный учет и клиническая характеристика ВИЧ-инфицированных пациентов, состоящих на диспансерном учете

Ежегодно на диспансерный учет в Центре СПИДа встают чуть больше двух тысяч человек. Так в 2011 году – 2123 человека, в 2012-м – 2360, в 2013 году – 2106 человек (рис. 2).

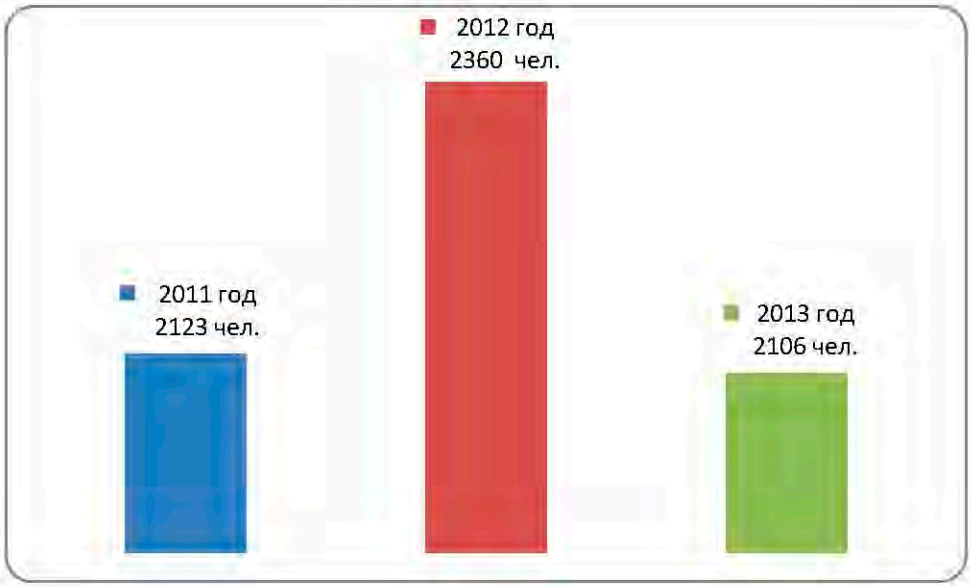

Рис. 2. Динамика постановки ВИЧ-инфицированных пациентов на диспансерный учет в Центре СПИДа

Ежегодно увеличивается доля пациентов, у которых ВИЧ-инфекция находится на стадиях вторичных проявлений.

Данные представлены в табл. 3 и на рис. 3.

Таблица 3

Распределение ВИЧ-инфицированных пациентов, встающих на диспансерный учет в Центре СПИДа, по стадиям заболевания

Стадия ВИЧ-инфекции	2011 год		2012 год		2013 год	
	Кол-во чел.	%	Кол-во чел.	%	Кол-во чел.	%
2А	22	1,1	37	1,6	25	1,2
2Б	50	2,4	58	2,5	26	1,2
2В	23	1,1	24	1,0	5	0,3
3	977	46,0	1066	45,2	940	44,6
4А	707	33,3	787	33,3	729	34,7
4Б	180	8,4	204	8,6	205	9,7
4В	150	7,1	167	7,1	166	7,8
Нд	14	0,7	17	0,7	10	0,5
Всего	2123	100	2360	100	2106	100

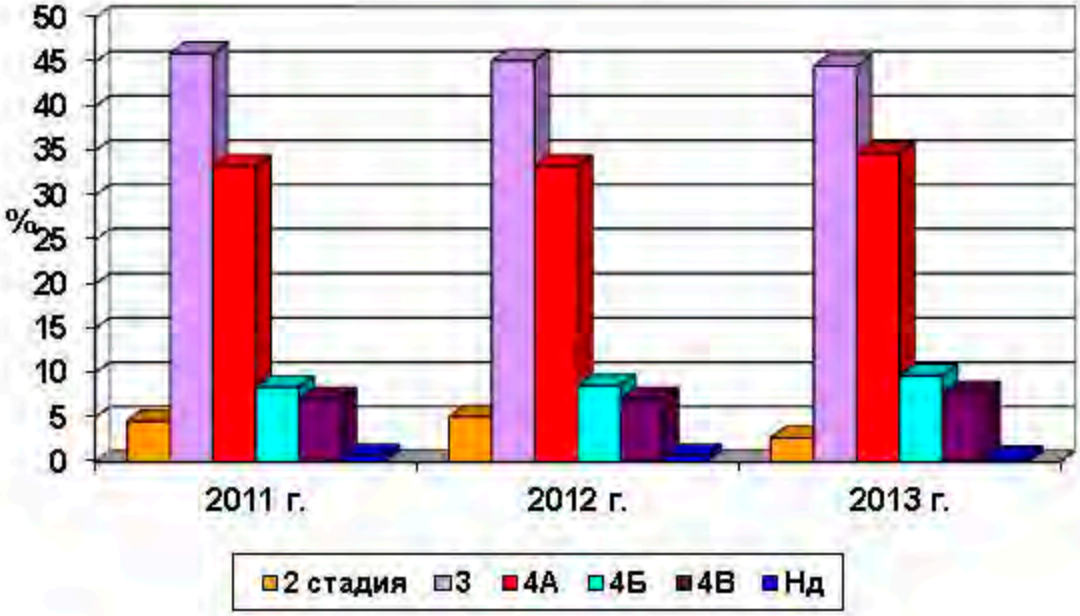

Рис. 3. Распределение ВИЧ-инфицированных пациентов, встающих на диспансерный учет в Центре СПИДа, по стадиям заболевания

Таким образом, четко прослеживается тенденция увеличения доли пациентов, у которых ВИЧ-инфекция находится на стадии вторичных проявлений при постановке на диспансерный учет. В 2011 году – 1037 человек (48,8%), в 2012-м – 1158 (49%), в 2013-м – 1100 человек (52,2%). Статистически достоверные различия ($P < 0,05$) есть между 2011-м и 2013-м годами, а также между 2012-м и 2013-м годами ($P < 0,05$).

Закономерно возрастает и доля пациентов, у которых ВИЧ-инфекция находится на стадии вторичных проявлений, у пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении. В 2011 году таких пациентов было 7719 (40,6%), в 2012 году – 8679 (40,7%), в 2013 году – 10 424 человека (44,0%).

Данные представлены в табл. 4 и на рис. 4 и рис. 5.

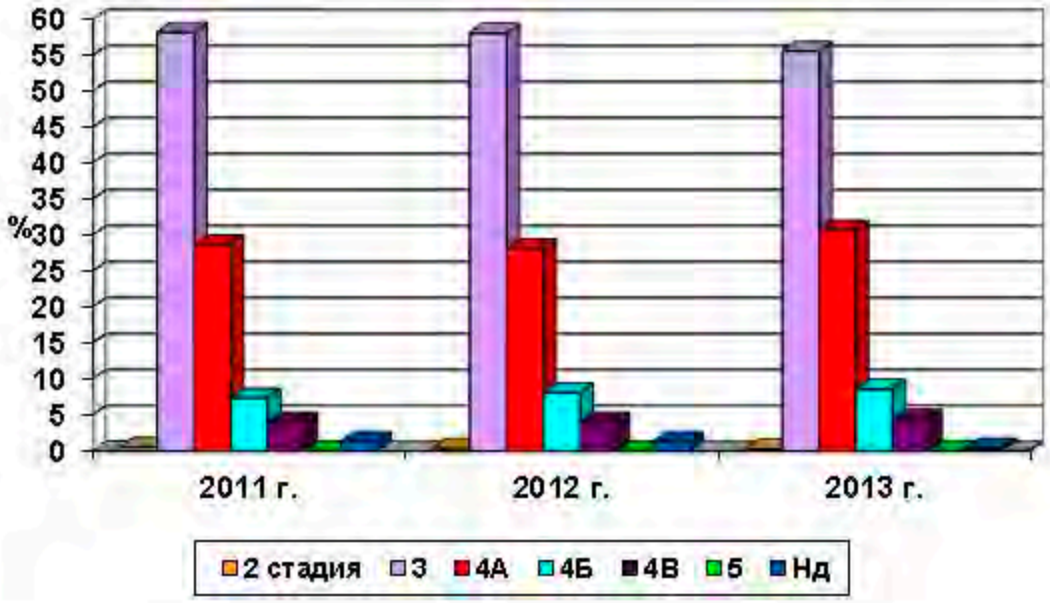

Рис. 4. Распределение ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся на диспансерном учете в Центре СПИДа, по стадиям заболевания в 2011–2013 годы

Таблица 4

Распределение ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся на диспансерном учете в Центре СПИДа, по стадиям заболевания в 2011–2013 гг.

Стадия ВИЧ-инфекции	2011 г.		2012 г.		2013 г.	
	Кол-во чел.	%	Кол-во чел.	%	Кол-во чел.	%
2А	28	0,1	16	0,1	15	0,1
2Б	49	0,3	34	0,2	22	0,1
2В	18	0,1	19	0,1	7	0,03
3	11 205	58,2	12 538	58,1	13 228	55,6
4А	5535	28,7	6080	28,1	7309	30,7
4Б	1404	7,3	1741	8,1	2056	8,6
4В	774	4,0	856	4,0	1054	4,4
5	6	0,03	2	0,01	5	0,02
Нд	243	1,3	288	1,3	99	0,4
Всего	19 262	100	21 574	100	23 796	100

Статистически достоверные различия ($P < 0,05$) есть между 2011-м и 2013 годами, а также между 2012-м и 2013 годами ($P < 0,05$).

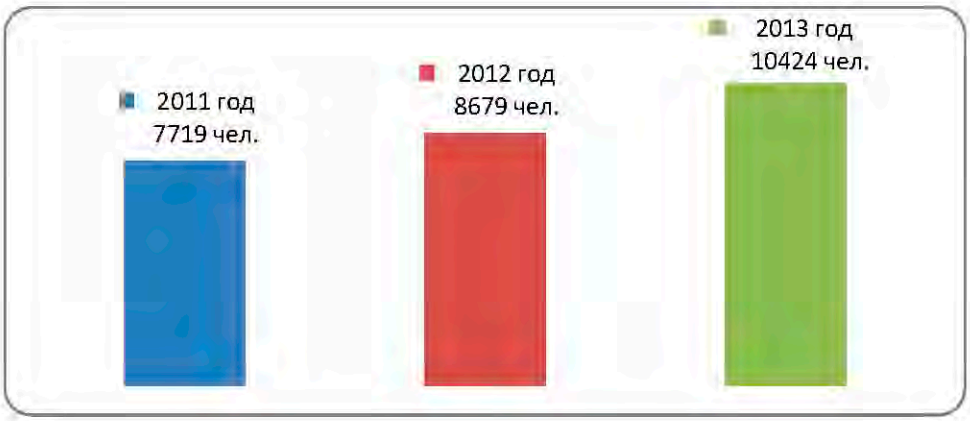

Рис. 5. Динамика увеличения количества пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении в Центре СПИДа, у которых ВИЧ-инфекция находится на стадии вторичных проявлений

Таким образом, только за 2013 год доля таких пациентов возросла на 3,3%. Если учесть, что полноценный диспансерный осмотр с исследованием CD4-лимфоцитов в 2013 году прошло 66,9% (15 920 человек), и стадия заболевания считалась по предыдущим годам, то доля таких пациентов может быть еще больше. Это та группа пациентов, которая нуждается в проведении ВААРТ по клиническим показателям.

3.4. Сравнительная характеристика диспансерного наблюдения на разных этапах эпидемии

Учитывая тот факт, что были выявлены изменения клинического статуса ВИЧ-инфицированного пациента даже за последние три года, а именно увеличение доли пациентов, у которых ВИЧ-инфекция находится на стадии вторичных проявлений, мы решили сравнить показатели пациентов, обратившихся за медицинской помощью на разных этапах эпидемии.

Был проведен ретроспективный анализ 1133 (605 мужчин и 528 женщин) амбулаторных карт. Для исследования были отобраны три группы пациентов, которые встали на диспансерный учет в разные этапы эпидемии и продолжают диспансерное наблюдение. Отбор проводился случайным образом, единственным критерием был год постановки на учет.

Первый этап – 2000–2002 годы – начало эпидемии (именно в этот период было выявлено большое количество пациентов с ВИЧ-инфекцией). Второй этап – 2006 год (начало широкомасштабного применения антиретровирусной терапии).

Третий этап – современный (2010–2013 гг.).

За первый период было проанализировано 115 амбулаторных карт, за второй – 300, за третий – 718. Все, вошедшие в исследование пациенты, являются жителями Санкт-Петербурга.

3.4.1. Половой состав ВИЧ-инфицированных пациентов, вставших на диспансерный учет на разных этапах эпидемии

При анализе амбулаторных карт лиц, вставших на диспансерный учет более 12 (2000–2002 гг.) и 7 (2006 г.) лет назад, женщины составляют 47,8% и 54% соответственно по отношению к общему числу пациентов. Скорее всего, такой достаточно высокий процент женщин на этих этапах эпидемии говорит о большей приверженности женщин к диспансерному наблюдению, так как анализировались карты пациентов, продолжающих наблюдаться. Следует также отметить, что за этот период смертность мужчин была выше, что сопровождалось смещением процентов в гендерном соотношении.

При постановке на учет на современном этапе женщины составили 43,3%, что отражает реальную вовлеченность женщин в эпидемический процесс сегодня (рис. 6).

Рис. 6. Распределение обследуемых пациентов по полу на разных этапах эпидемии

3.4.2. Частотная характеристика путей инфицирования на разных этапах эпидемии

В начале и середине эпидемии превалировал парентеральный путь инфицирования. Среди пациентов первой и второй групп 70,4% и 52,2% были

инфицированы при внутривенном введении наркотиков; 25,2% и 44,8% – при гетеросексуальных контактах; 4,4% и 3,0% – при гомосексуальных контактах соответственно. Среди пациентов, вставших на диспансерный учет в 2010–2013 годы, уже превалирует половой путь передачи, так при гетеросексуальных контактах инфицировалось 58,6%, при гомосексуальных контактах – 0,9%, а 46,6% – при внутривенном введении наркотиков. Достаточно высокий процент гомосексуалистов в первой и второй группах также скорее говорит об их большей приверженности к диспансерному наблюдению.

Вместе с тем, есть опасение, что не все пациенты склонны открывать свой диагноз и особенно путь заражения ввиду низкой толерантности в обществе, что может влиять на статистические показатели.

Данные представлены на рис. 7.

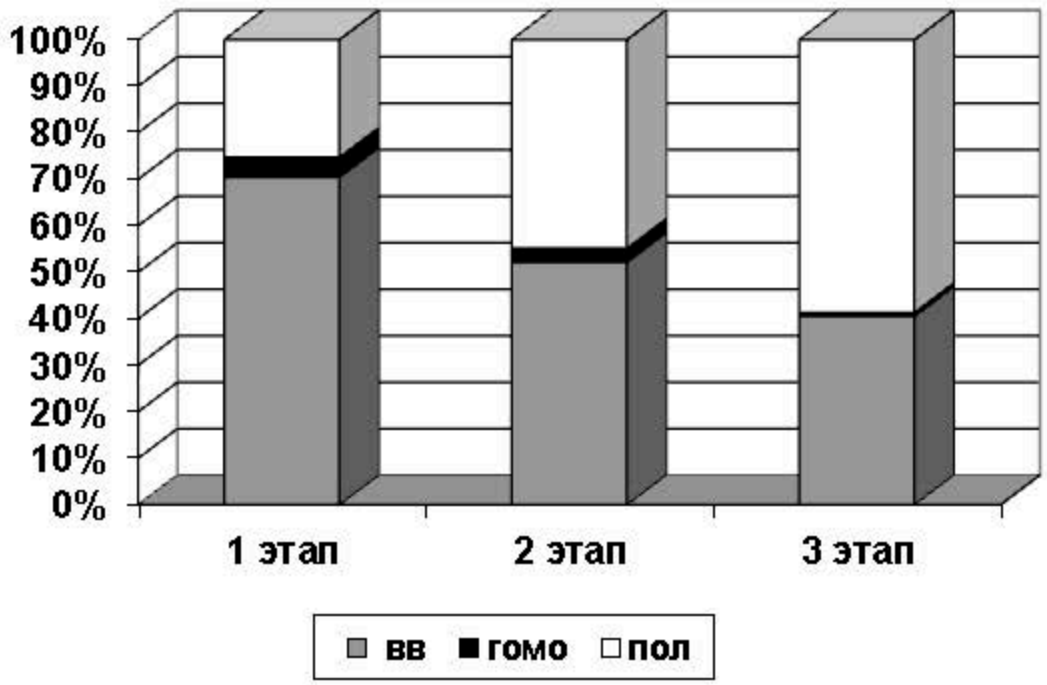

Рис. 7. Распределение пациентов по путям инфицирования на разных этапах эпидемии

3.4.3. Возрастной состав ВИЧ-инфицированных пациентов, вставших на диспансерный учет на разных этапах эпидемии

Средний возраст пациентов, встающих на учет, в настоящее время увеличился в 1,4 раза по сравнению со средним возрастом пациентов, вставших на учет в 2000–2002 годы.

На первом этапе эпидемии (2000–2002 гг.) возраст колебался от 15 до 60 лет и составил в среднем 24,9 ± 0,8 лет (медиана – 22, стандартное отклонение – 8,1). На втором этапе (2006 г.) средний возраст – 28 ± 0,5 лет (медиана – 26, стандартное отклонение – 8,1).

На современном этапе возраст варьирует от 15 до 74 лет и составляет в среднем 33,7 ± 0,4 лет (медиана – 32, стандартное отклонение – 9,6); P < 0,01) (рис. 8).

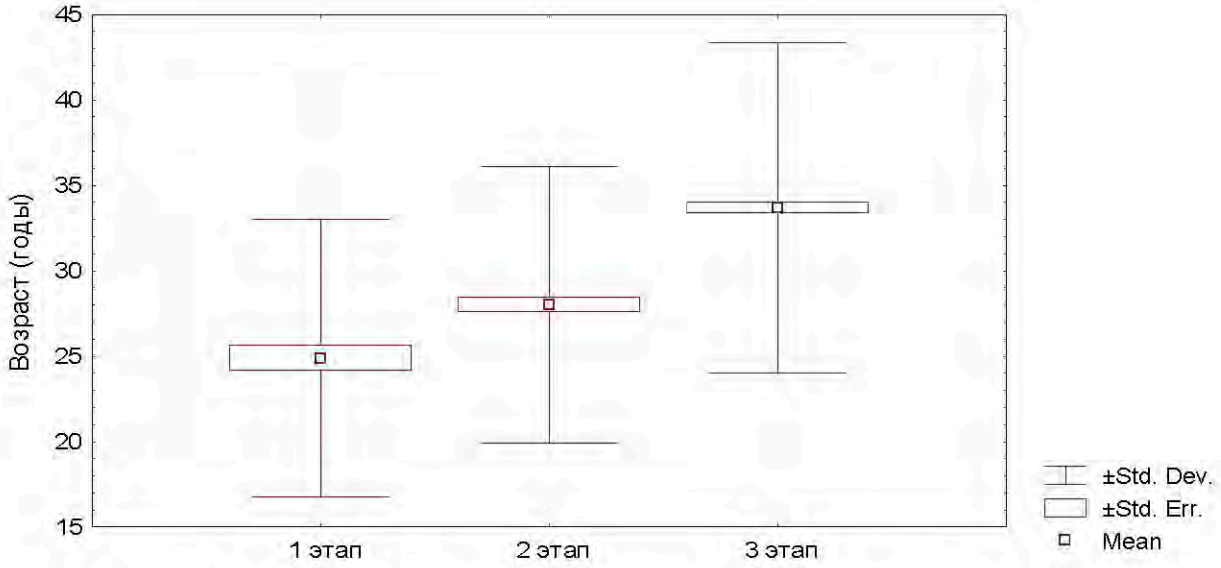

Рис. 8. Характеристики возраста пациентов с ВИЧ-инфекцией на разных этапах эпидемии

В первой группе пациентов лишь 2 человека были старше 50 лет (1,7%), во второй группе – 7 чел (2,3%), в третьей – 60 человек (8,4%), что достоверно больше (P < 0,001). В самом начале эпидемии практически все женщины были детородного возраста от 15 лет до 41 года.

В 2006 году из 162 женщин 151 была детородного возраста (от 15 до 40 лет) – 93,2%. На современном этапе – 259 (83,2%) женщин детородного возраста. Если на первом этапе эпидемии основная масса больных была в возрастной группе 18–29 лет, на втором этапе – 20–29 лет, то на третьем этапе – 30–39 лет (табл. 5).

Таблица 5

Распределение по возрасту пациентов, вставших на диспансерный учет на разных этапах эпидемии

Распределение по возрасту	2000–2002 гг.		2006 г.		2010–2013 гг.	
	абс	%	абс	%	абс	%
18–19 лет	28	24,3	30	10,0	15	2,1
20–29 лет	64	55,7	177	59,0	239	33,3
30–39 лет	14	12,2	58	19,4	318	44,3
40–49 лет	7	6,1	28	9,3	86	11,9
50 лет и старше	2	1,7	7	2,3	60	8,4
Всего	115	100	300	100	718	100

3.4.4. Уровень образования ВИЧ-инфицированных пациентов, вставших на диспансерный учет на разных этапах эпидемии

Был проведен анализ уровня образования пациентов на разных этапах эпидемии. В результате было выявлено, что с развитием эпидемии уровень образования достоверно ($P < 0,001$) возрос. Если в первой группе лиц с высшим и незаконченным высшим образованием 14,8%, во второй – 19,6%, то на современном этапе высшее или незаконченное высшее образование имеют уже 27,6% пациентов, встающих на диспансерный учет. Доля лиц со средним и средним специальным образованием остается практически неизменной, а доля тех, у кого образование ниже среднего, соответственно снижается (табл. 6).

Таблица 6

Характеристика пациентов с ВИЧ-инфекцией по уровню образования на разных этапах эпидемии

Уровень образования	Кол-во пациентов						
	2000–2002 гг.		2006 г.		2010–2013 гг.		Всего, чел.
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Ниже среднего	19	16,5	44	14,7	44	6,1	107
Среднее и специальное среднее	79	68,7	197	65,7	476	66,3	752
Высшее и н/высшее	17	14,8	59	19,6	198	27,6	274
Всего	115	100	300	100	718	100	1133

Таким образом, на современном этапе мы имеем дело с повзрослевшими и более образованными пациентами, из которых около 44% – женщины и более 8% – лица старше 50 лет.

3.4.5. Количество хронических вирусных гепатитов у ВИЧ-инфицированных пациентов, вставших на диспансерный учет на разных этапах эпидемии

В связи с уменьшением парентерального пути инфицирования уменьшается и количество хронических вирусных гепатитов. Инфицированность хроническим гепатитом С уменьшилась в 1,6 раза. Так инфицированность хроническим гепатитом С в первой, второй и третьей группах составила 71,3%, 57,3%, 45,1% ($P < 0,005$) , хронический гепатит В – 0,87%, 1,0%, 2,09%, хронический гепатит В + С – 1,7%, 2,0%, 1,5% соответственно.

3.5. Клинико-иммунологическая характеристика ВИЧ-инфицированных пациентов на разных этапах эпидемии

Анализ клинических стадий ВИЧ-инфекции при постановке на диспансерный учет показал, что сегодня мы имеем дело с пациентами в продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции. Уменьшилось количество пациентов, находящихся в острой фазе ВИЧ-инфекции, при постановке на диспансерный учет.

Так пациенты с острой фазой ВИЧ-инфекции встречались в первой, во второй и третьей группах – 14,8%, 14,3%,7,6% соответственно. Если в начале 2000-х годов 88,7% пациентов находились на ранних стадиях инфицирования (острая фаза + субклиническая), в 2006 году эта категория пациентов составила 82,6%, то на современном этапе менее половины – 46,5%. Третья (субклиническая) стадия заболевания встречалась в первый, второй и третий периоды – 73,9%, 68,3%, 38,9% соответственно ($P < 0,005$). В начале эпидемии ВИЧ-инфекция в стадии вторичных проявлений встречалась лишь у 11,6% пациентов, в 2006 году этот процент увеличился до 17,4%.

Сегодня более половины пациентов (53,5%), встающих на диспансерный учет, имеют ВИЧ-инфекцию в стадиях вторичных проявлений. В 2000–2002 годах пациентов, имеющих ВИЧ-инфекцию на стадии СПИДа, было менее 1% (0,9%), в 2006 году доля этих пациентов возросла незначительно (1,3%), на современном этапе 6,6% пациентов, встающих на диспансерный учет, уже находятся в клинической стадии СПИДа.

Данные представлены в табл. 7 и на рис. 9.

Таблица 7

Распределение ВИЧ-инфицированных пациентов, вставших на диспансерный учет, на разных этапах эпидемии по стадиям заболевания

Стадия ВИЧ-инфекции	2000–2002 гг.		2006 г.		2010–2013 гг.	
	абс	%	абс	%	абс	%
2А	12	10,4	21	7,0	17	2,4
2Б	4	3,5	1	0,3	24	3,3
2В	1	0,9	1	0,3	7	0,9
3	85	73,8	221	73,7	282	39,3
4А	11	9,6	45	15	276	38,4*
4Б	1	0,9	7	2,4	65	9,1
4В	1	0,9	4	1,3	47	6.6
Всего	115	100	300	100	718	100

* $P < 0,05$

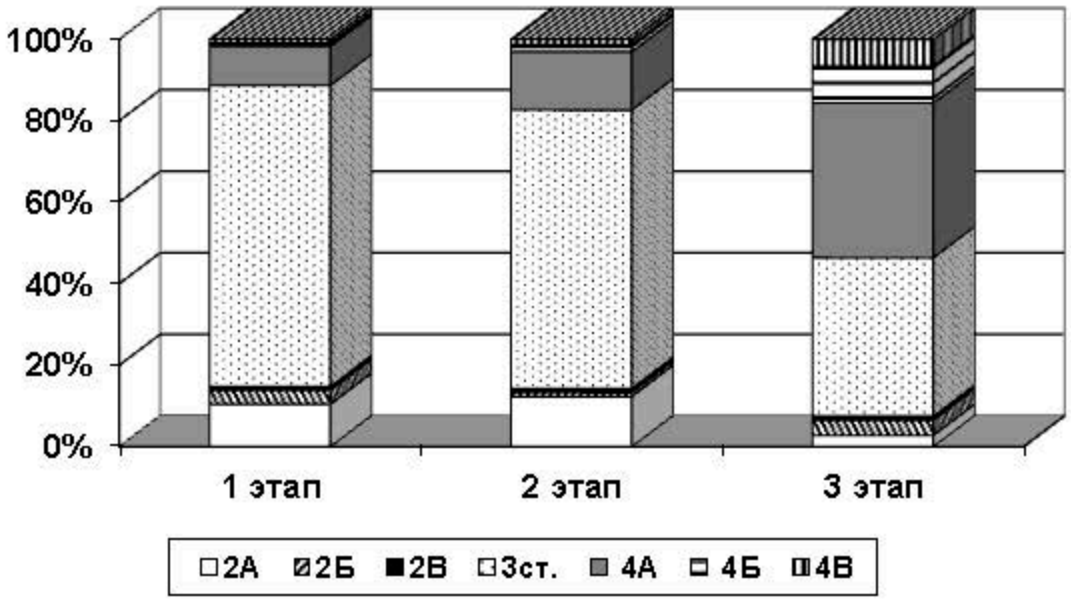

Рис. 9. Стадии ВИЧ-инфекции у пациентов, вставших на диспансерный учет, на разных этапах эпидемии

3.5.1. Показатели клеточного иммунитета у пациентов, вставших на диспансерный учет, на разных этапах эпидемии

Одним из основных лабораторных показателей, отражающих степень иммунодефицита, является количество CD4-лимфоцитов. Уровень CD4-лимфоцитов в первой группе в 2000–2002 годы варьировал от 157 до 1525 кл/мкл и составил в среднем 597 ± 23,8 кл/мкл (медиана – 570, стандартное отклонение – 254,9). Процентное содержание CD4-лимфоцитов в этой группе варьировало от 9 до 52%, в среднем составило 29,1 ± 0,8% (медиана – 28, стандартное отклонение – 8,4). В 2006 году средний уровень CD4-лимфоцитов колебался от 9 до 1888 кл/мкл и составил 529,2 ± 15,2 кл/мкл (медиана – 491, стандартное отклонение – 264). Процентное содержание CD4-лимфоцитов во второй группе варьировало от 1 до 51% и составило в среднем 26,2 ± 0,5% (медиана – 26,0, стандартное отклонение – 9,0).

На современном этапе эпидемии (2010–2013 гг.) количество CD4-лимфоцитов варьировало от 3 до 1242 кл/мкл и составило в среднем 348,2 ± 8,5 кл/мкл (медиана – 307, стандартное отклонение – 226). Процентное содержание CD4-лимфоцитов у пациентов 3-й группы варьировало от 1 до 49%, среднее – 20,4 ± 0,4% (медиана – 20, стандартное отклонение – 10,2) (рис. 10).

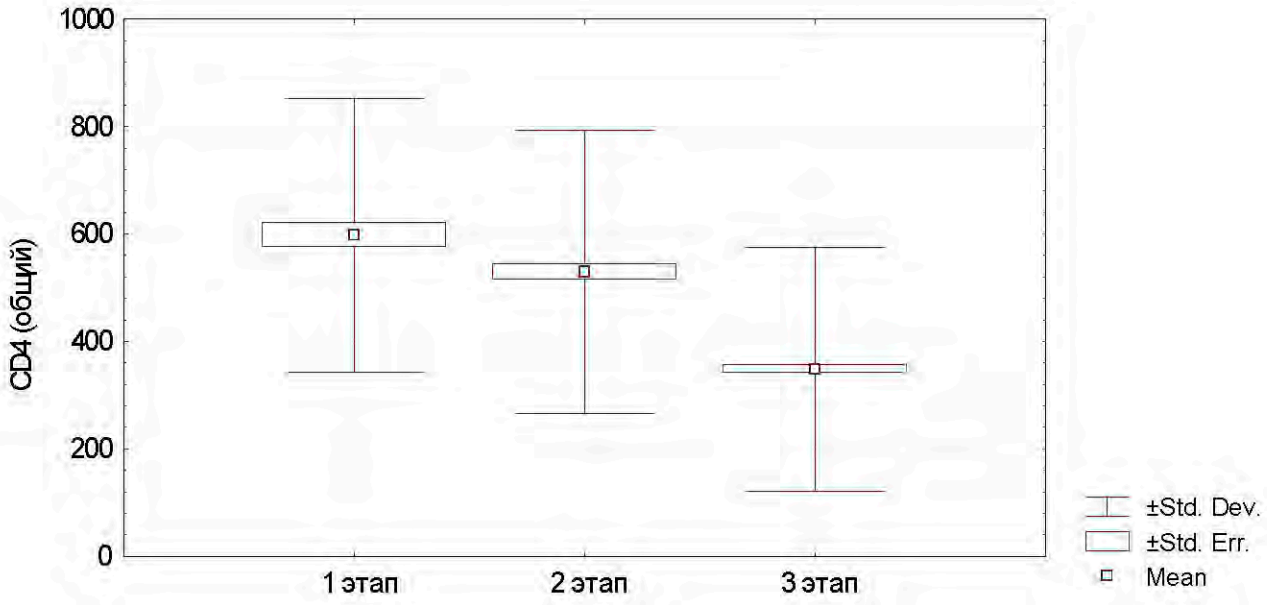

Рис. 10. Средний уровень CD4-лимфоцитов, выявленных у пациентов на разных этапах эпидемии

При отсутствии клинических проявлений в соответствии с последними тенденциями рекомендуется начинать антиретровирусную терапию при CD4-лимфоцитах менее 350 кл/мкл [74]. Частота разных уровней CD4-лимфоцитов в сравниваемые этапы эпидемии дана в табл. 7 и на рис. 12. В начале 2000-х годов, пациентов, имеющих CD4-лимфоциты менее 350 кл/мкл, было 17,4%, в 2006-м – 24%, в 2010–2013 годы – 58,4% ($P < 0,005$). Уровень CD4-лимфоцитов 200 кл/мкл считается критическим, это тот количественный показатель, когда терапия должна начинаться обязательно. При снижении CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл необходимо проводить первичную профилактику оппортунистических инфекций. В первой группе пациентов с уровнем CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл было 3,5%, в 2006 году доля этих пациентов увеличилась всего на 0,5% и составила 4,0%. Сегодня почти каждый четвертый пациент (23,9%) имеет уровень CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл и нуждается в незамедлительном начале ВААРТ. Уровень CD4-лимфоцитов менее 50 кл/мкл отражает степень глубокого иммунодефицита, когда у пациента возникает, как правило, несколько оппортунистических инфекций. Пациентов с уровнем CD4- лимфоцитов менее 50 кл/мкл в первой группе не было, во второй группе доля таких пациентов составила 1,7%, в третьей группе – 5,6% (табл. 8 и рис. 11).

Таблица 8

Показатели CD4-лимфоцитов в крови в сравниваемые этапы эпидемии

CD4-лимфоциты, кл/мкл	1 этап		2 этап		3 этап		Всего суммарно в группах
	абс	%	абс	%	абс	%	
выше 350	95	82,6	228	76,0	298	41,6	621
от 200–350	16	13,9	55	18,3	248	34,5	319
от 50–200	4	3,5	12	4,0	132	18,3	148
50 и ниже	0	0	5	1,7	40	5,6	45
Всего	115	100	300	100	718	100	1133

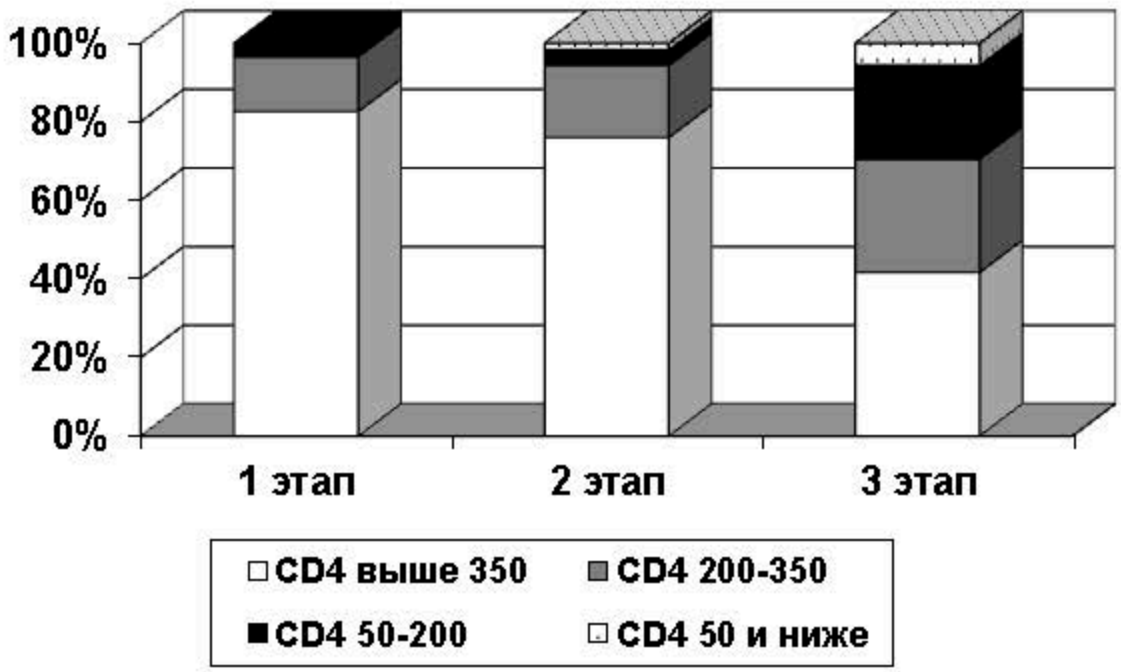

Рис. 11. Частотная характеристика среднего уровня содержания CD4-лимфоцитов у пациентов, выявленных на разных этапах эпидемии

Таким образом, на современном этапе эпидемии каждый двадцатый пациент, встающий на диспансерный учет, имеет тяжелый иммунодефицит, что требует не только антиретровирусной терапии, но и проведение профилактики и лечения оппортунистических инфекций.

3.5.2. Показатели вирусной нагрузки у пациентов, вставших на диспансерный учет, на разных этапах эпидемии

Вторым важным лабораторным показателем при мониторировании ВИЧ-инфекции является вирусная нагрузка. Вирусная нагрузка важна при принятии решения о начале ВААРТ, а также необходима для мониторинга противовирусной терапии и определения темпов прогрессирования заболевания. Однако при отсутствии клинических показаний и при уровне CD4-лимфоцитов более 350 кл/мкл начало терапии рекомендуется при ВН более 100 тыс. коп/мл.

На первом этапе эпидемии вирусная нагрузка была определена лишь у 6 человек, что не позволяет сравнить имеющиеся данные с последующими

этапами. В 2006 году при постановке на учет вирусная нагрузка была определена у 115 пациентов, у 17 человек она была выше 100 тыс. коп/мл, что составило 14,8%. У этой группы пациентов ВН варьировала от 150 коп/мл до 750 тыс. коп/мл и составила в среднем 61 984 ± 12 443 коп/мл (медиана – 14 800, стандартное отклонение –133 438).

На современном этапе эпидемии вирусная нагрузка была определена у 640 пациентов. У этой группы пациентов ВН варьировала от 0 до 8400 тыс. коп/мл и составила в среднем 218 670 ± 23 017 коп/мл (медиана – 40 938, стандартное отклонение – 582 303) (рис. 12).

Рис. 12. Средний уровень вирусной нагрузки у пациентов на разных этапах эпидемии

В этой группе у 212 пациентов (33,1%) вирусная нагрузка была выше 100 тыс. коп/мл, то есть у каждого третьего. У 40 пациентов (6,3%) CD4-лимфоциты были более 350 кл/мкл. Таким образом, 6% пациентов этой группы нуждались в лечении по так называемым «вирусологическим» показаниям. В 2006 году таких пациентов было всего двое, что составило 1,7%.

3.6. Сроки постановки на диспансерный учет после лабораторного выявления ВИЧ-инфекции на разных этапах эпидемии

В первый период эпидемии (2000–2002 гг.) 91,3% (105 человек) встали на диспансерный учет в год выявления у них ВИЧ-инфекции. Остальные 8,7% пациентов впервые обратились за медицинской помощью через 1–2 года после лабораторного подтверждения у них ВИЧ-инфекции. В 2006 году на диспансерный учет в первые два года после выявления ВИЧ-инфекции встали 84,3%, из них 44% пациентов обратились в Центр СПИДа сразу после лабораторного обнаружения у них ВИЧ-инфекции. На современном этапе эпидемии в год выявления ВИЧ-инфекции за медицинской помощью обратилось 58,1% пациентов, еще 14% – через 1–2 года.

Данные представлены в табл. 9.

Таблица 9

Сроки постановка на диспансерный учет пациентов, после выявления у них ВИЧ-инфекции, на разных этапах эпидемии

Пациенты, вставшие на диспансерный учет	Годы постановки на учет		
	2000–2002 гг.	2006 г.	2010–2013 гг.
В год выявления	105 (91,3%)	132 (44%)	412 (58,1%)
Через 1–2 года	10 (8,7%)	121 (40,3%)	99 (14,0%)
Через 3–4 года	0	17 (5,7%)	68 (9,6%)
Через 5–9 лет	0	30 (10%)	86 (12,1%)
Через 10 и более	0	0	44 (6,2%)
Всего	115 (100%)	300 (100%)	718 (100%)

Таким образом, статистически достоверно ($P < 0,005$), что на современном этапе 18,3% больных ВИЧ-инфекцией встают на диспансерный учет при выявлении у них инфекции более 5 лет назад. Из них 44 (6,2%) больных были выявлены более 10 лет назад.

3.6.1. Клинико-иммунологическая характеристика «вновь выявленных» пациентов на разных этапах эпидемии

Особый интерес представляют группы пациентов, которые встали на диспансерный учет в год выявления у них ВИЧ-инфекции. Это так называемые «впервые выявленные» ВИЧ-инфицированные. В начале 2000-х годов на стадии вторичных проявлений ВИЧ-инфекции выявлялось лишь 11,4% (12 человек), 88,6% пациентов выявлялись на ранних сроках инфицирования. Пациенты с острой фазой ВИЧ-инфекции составляли 16,2%, с субклинической – 72,4%. В 2006 году по сравнению с первым этапом возрастает доля пациентов с острой стадией ВИЧ-инфекции практически в два раза (16,3% и 32,6% соответственно). Это говорит о том, что в городе идет процесс достаточно быстрого инфицирования (уже большое количество ВИЧ-инфицированных, широкомасштабное применение ВААРТ только начинается). На современном этапе эпидемии статистически достоверно возрастает доля пациентов, находящихся на вторичных стадиях ВИЧ-инфекции. В 2000–2002 годы таких пациентов 11,4%, в 2006-м – 9,8%, в 2010–2013 годы – 43,2% ($P < 0,001$).

Данные представлены в табл. 10.

Таблица 10

Распределение ВИЧ-инфицированных пациентов, встающих на диспансерный учет в год лабораторного выявления, по стадиям заболевания на разных этапах эпидемии

Стадия ВИЧ-инфекции	2000–2002 гг.		2006 г.		2010–2013 гг.	
	абс	%	абс	%	абс	%
2А, Б, В	17	16,2	43	32,6	51	12,4
3	76	72,4	76	57,6	183	44,4
4А-Б	11	10,5	13	9,8	157	38,1
4В	1	0,9	0	0	21	5,1
Всего	105	100	132	100	412	100

$P < 0,001$

В начале 2000 годов при выявлении ВИЧ-инфекции более 80% пациентов имели уровень CD4-лимфоцитов выше 350 кл/мкл, в 2006 году доля таких пациентов несколько снизилась и составила 78,0%, а на современном этапе доля пациентов, имеющих уровень CD4-лимфоцитов более 350 кл/мкл, составила 47,3% (P < 0,001). Таким образом, при выявлении ВИЧ-инфекции на современном этапе 52,7% пациентов имеют CD4-лимфоциты менее 350 кл/мкл (табл. 11).

Таблица 11

Распределение ВИЧ-инфицированных пациентов, встающих на диспансерный учет в год лабораторного выявления, по уровню CD4-лимфоцитов

Уровень CD4-лимфоцитов, кл/мкл	2000–2002 гг.		2006 г.		2010–2013 гг.	
	абс	%	абс	%	абс	%
350 и выше	85	80,9	103	78,0	194	47,3
200–349	17	16,2	25	18,9	118	28,8
50–199	3	2,9	1	0,8	81	19,8
менее 50	0	0	3	2,3	17	4,1
Всего	105	100	132	100	410	100

P < 0,001

Средний уровень процентного содержания CD4-лимфоцитов на первом этапе 29,2 ± 0,8 (стандартное отклонение – 8,28), в 2006 году – 25,8 ± 0,7 (стандартное отклонение – 8,4), в 2010–2013 годы – 21,5 ± 0,5 (стандартное отклонение – 10,2). Средний уровень абсолютного значения CD4- лимфоцитов на первом этапе эпидемии составил 599,7 ± 25,8 кл/мкл (стандартное отклонение – 264,7), на втором – 519,7 ± 18,5 кл/мкл (стандартное отклонение – 212,4), на третьем этапе – 376,1 ± 11,2 кл/мкл (стандартное отклонение – 226,8).

Вирусная нагрузка на первом этапе эпидемии была определена лишь у 6 пациентов. Средний уровень составил 278 200 ± 240 795 коп/мл (стандартное отклонение – 589 826 коп/мл). В 2006 году средний уровень вирусной нагрузки

составил 53 442 ± 17 652 коп/мл (стандартное отклонение – 589 826 коп/мл). На современном этапе (2010–2013 гг.) средний уровень вирусной нагрузки 201 933 ± 30 392 коп/мл (стандартное отклонение – 136 735 коп/мл).

Таким образом, процентное содержание CD4-лимфоцитов и уровень CD4-лимфоцитов у пациентов, выявленных в 2010–2013 годах, статистически достоверно ниже, чем у пациентов 2000–2002 годов ($P < 0,001$) и у пациентов 2006 года ($P < 0,001$). Средний уровень вирусной нагрузки на современном этапе статистически достоверно выше, чем в 2006 году ($P < 0,05$).

3.6.2. Клинико-иммунологическая характеристика пациентов, вставших на диспансерный учет через несколько лет после лабораторного выявления ВИЧ-инфекции

При обсуждении данного вопроса для определения конкретного состояния дел разделим данные лабораторного выявления ВИЧ-инфекции у пациентов на отдельные временные периоды: 1–2 года, 3–4 года, 5–9 лет, через 10 лет.

Через 1–2 года после лабораторного выявления ВИЧ в 2000–2002 годы на диспансерный учет встали 10 пациентов, что составило 8,7%. По клинико-иммунологическим характеристикам они практически не отличались от пациентов, вставших на учет в год выявления. По понятным причинам у них не была диагностирована ВИЧ-инфекция в острой фазе, поэтому на субклинические стадии пришлось 90% (9 пациентов), а на стадию вторичных заболеваний (стадия 4А) – 10% – 1 пациент. Таким образом, можно сказать, что все пациенты первого этапа эпидемии встали на диспансерный учет в ближайшие два года после выявления ВИЧ-инфекции и находились на начальных стадиях заболевания.

У всех пациентов уровень CD4-лимфоцитов был более 350 кл/мкл. Средний уровень процентного соотношения CD4-лимфоцитов составил 28 ± 2,9% (стандартное отклонение – 9,45). Средний уровень абсолютного числа CD4-лимфоцитов был 573,7 ± 35,9 кл/мкл (стандартное отклонение – 113,4). Вирусная нагрузка на этом этапе эпидемии была определена лишь у одного пациента и составляла 15 000 коп/мл.

На втором этапе эпидемии в 2006 году на диспансерный учет через 1–2 года после выявления ВИЧ-инфекции встали 121 человек. У подавляющего большинства – 84,3% (102 человека) пациентов ВИЧ-инфекция находилась на 3-й субклинической стадии. У 14,9% пациентов (18 человек) ВИЧ-инфекция находилась на стадии 4А, один пациент (0,8%) находился на стадии ВИЧ-инфекции 4В. У 95 пациентов (78,5%) уровень CD4-лимфоцитов был более 350 кл/мкл; у 21 пациента (17,4%) уровень CD4-лимфоцитов находился между 200 и 350 кл/мкл; у 3,3% (4 пациента) – между 50–199 кл/мкл и у одного пациента (0,8%) ниже 50 кл/мкл. Средний уровень процентного соотношения CD4-лимфоцитов составил 27,6 ± 0,8% (стандартное отклонение – 9,26). Средний уровень абсолютного числа CD4-лимфоцитов был 554,6 ± 26,0 кл/мкл (стандартное отклонение – 286). Вирусная нагрузка была определена у 41 пациента. Средний уровень составил 76 249,98 ± 21 836 коп/мл (стандартное отклонение – 139 819).

На современном этапе эпидемии (2010–2013 гг.) на диспансерный учет через 1–2 года после выявления ВИЧ-инфекции встало 99 пациентов. Более чем у половины пациентов ВИЧ-инфекция находилась на стадии вторичных проявлений. Так у 44 пациентов (44,4%) была диагностирована 3-я стадия ВИЧ-инфекции, у 48 (48,5%) – стадии 4А-Б, а у 7 пациентов (7,1%) – стадия 4В. Более чем у половины пациентов уровень CD4-лимфоцитов был менее 350 кл/мкл. Так у 47 пациентов (48%) уровень CD4-лимфоцитов был более 350 кл/мкл, у 23 (23,5%) CD4-лимфоциты – от 200 до 350 кл/мкл, еще у 23 (23,5%) – от 50 до 199 кл/мкл, а у 5,1% (5 человек) – менее 50 кл/мкл. Средний уровень процентного соотношения CD4-лимфоцитов составил 21,5 ± 1,1% (стандартное отклонение – 10,49). Средний уровень абсолютного числа CD4-лимфоцитов был 374,1 ± 25,2 кл/мкл (стандартное отклонение – 249,3).

Вирусная нагрузка была определена у 91 пациента. Средний уровень составил 191 038 ± 30 880 коп/мл (стандартное отклонение – 294 572 коп/мл). Таким образом, пациенты, которые встали на учет через 1–2 года после выявления ВИЧ-инфекции в 2000–2002 годах и 2006 году, практически не отличаются по

клинико-лабораторным показателям. На современном же этапе более 50% находятся в продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции. Процентное содержание CD4-лимфоцитов и уровень CD4-лимфоцитов у пациентов, вставших на учет в 2010–2013 годы, статистически достоверно ниже, чем у пациентов 2000–2002 годов ($P < 0,05$) и у пациентов 2006 года ($P < 0,001$) (рис. 13, 14, 15). Несмотря на то, что средний уровень вирусемии на современном этапе выше, чем в 2006 году, статистически достоверных отличий нет.

Вставших на диспансерный учет через 3–4 года после выявления ВИЧ-инфекции в 2006 году было 17 человек (5,7%): у 12 (70,6%) из них ВИЧ-инфекция находилась на субклинической стадии и у 4 (23,5%) – на стадии вторичных проявлений 4А-Б, один (5,9%) – на стадии 4В (СПИД). У 12 человек (70,6%) CD4-лимфоциты были более 350 кл/мкл, у 4 пациентов (23,5%) CD4-лимфоциты были в интервале 200–350 кл/мкл, и лишь у одного (5,9%) уровень CD4-лимфоцитов был от 50 до 199 кл/мкл. Пациентов, имеющих уровень CD4-лимфоцитов менее 50 кл/мкл, не было. Средний уровень процентного соотношения CD4-лимфоцитов составил 27,8 ± 2,0% (стандартное отклонение – 8,38). Средний уровень абсолютного числа CD4-лимфоцитов был 491,2 ± 54,5 кл/мкл (стандартное отклонение – 224,8). Вирусная нагрузка была определена у 4-х пациентов. Средний уровень составил 94 856 ± 91 385 коп/мл (стандартное отклонение – 182 770).

На современном этапе эпидемии (2010–2013 гг.) доля пациентов, вставших на диспансерный учет через 3–4 года после выявления ВИЧ-инфекции, была больше по сравнению с 2006 годом и составляла 9,5% (68 человек). Кроме того, статистически достоверно ($P < 0,001$), эти пациенты находились в более продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции. Так почти 64,7% (44 человека) находились на стадии вторичных проявлений 4А-Б, 3 человека (4,4%) – на стадии СПИДа-4В. И только 21 пациент (30,9%) находился на субклинической стадии. У 22 пациентов (33,3%) этой группы CD4-лимфоциты были выше 350 кл/мкл; у 23 человек (34,9%) CD4-лимфоциты находились в интервале от 200 до 350 кл/мкл; у каждого четвертого (17 человек – 25,8%) CD4-лимфоциты

находились между 50 и 199 кл/мкл; у 6,1% (4 человека) CD4-лимфоциты были ниже 50 кл/мкл (P < 0,05) (см. рис. 13, 14, 15).

Средний уровень процентного соотношения CD4-лимфоцитов составил 19,5 ± 1,2% (стандартное отклонение – 9,7). Средний уровень абсолютного числа CD4-лимфоцитов был 313,6 ± 26,4 кл/мкл (стандартное отклонение – 214,5). Вирусная нагрузка была определена у 57 пациентов. Средний уровень составил 260 560 ± 67 794 коп/мл (стандартное отклонение – 511 830).

Таким образом, пациенты, которые встали на учет через 3–4 года после выявления у них ВИЧ-инфекции в 2006 году и на современном этапе (2010–2013 гг.), значительно отличаются по клинико-лабораторным показателям. На современном же этапе более 69,1% находятся в продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции (P < 0,001). Процентное содержание CD4-лимфоцитов и уровень CD4-лимфоцитов у пациентов, вставших на учет в 2010–2013 годах, статистически достоверно ниже, чем у пациентов 2006 года (P < 0,01). Несмотря на то, что средний уровень вирусемии на современном этапе выше, чем в 2006 году, статистически достоверных отличий нет.

Доля пациентов, вставших на учет через 5–9 лет после лабораторного выявления, в 2006 году составила 10% (30 человек); из них уже у 50% (15 человек) ВИЧ-инфекция находилась на стадии вторичных проявлений: у 13 пациентов (43,3%) ВИЧ-инфекция находилась на стадии 4А-Б; у двух (6,7%) – на стадии СПИДа-4В, а у 50% – в субклинической стадии.

У 60% (18 человек) уровень CD4-лимфоцитов был более 350 кл/мкл; у 16,7% (5 человек) уровень CD4-лимфоцитов находился в пределах от 200 до 350 кл/мкл; у 23,3% (7 человек) CD4-лимфоциты – от 50 до 199 кл/мкл. Средний уровень процентного соотношения CD4-лимфоцитов составил 21,1 ± 1,7% (стандартное отклонение – 9,2). Средний уровень абсолютного числа CD4-лимфоцитов был 489,9 ± 69,1 кл/мкл (стандартное отклонение – 378,4). Вирусная нагрузка была определена у 10 пациентов. Средний уровень составил 41 599 ± 16 119 коп/мл (стандартное отклонение – 50 974).

На третьем этапе эпидемии (2010–2013 гг.) доля пациентов, вставших на учет через 5–9 лет после выявления ВИЧ-инфекции, составила 12% (86 пациентов). Эти пациенты статистически достоверно (P < 0,01) находились в более продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции, чем такие же пациенты в 2006 году. У 77,9% (82 человека) ВИЧ-инфекция находилась в стадии вторичных проявлений: у 56 пациентов (65,1%) ВИЧ-инфекция находилась на стадиях 4А-Б; у 11 человек (12,2%) – на стадии 4В-СПИДа. Лишь у 22,1% (19 человек) ВИЧ-инфекция находилась на 3-й субклинической стадии. У 19 человек (22,4%) уровень CD4-лимфоцитов был выше 350 кл/мкл; у 32,9% (28 человек) уровень CD4-лимфоцитов был от 200 до 350 кл/мкл; у 29 человек (34,1%) CD4-лимфоциты были от 50 до 199 кл/мкл; у 10,6% (9 человек) – ниже 50 кл/мкл (см. рис. 13, 14, 15).

Средний уровень процентного соотношения CD4-лимфоцитов составил 17,2 ± 1,0% (стандартное отклонение – 9,5). Средний уровень абсолютного числа CD4-лимфоцитов был 264,3 ± 20,9 кл/мкл (стандартное отклонение – 192,6). Вирусная нагрузка была определена у 66 пациентов. Средний уровень составил 141 189 ± 37 930 коп/мл (стандартное отклонение – 308 148).

Таким образом, пациенты, которые встали на учет через 5–9 лет после лабораторного выявления у них ВИЧ-инфекции в 2006 году и на современном этапе (2010–2013 гг.), значительно отличаются по клинико-лабораторным показателям. На современном же этапе 77,9% находятся в продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции (P < 0,001).

Уровень CD4-лимфоцитов у пациентов, вставших на учет в 2010–2013 годы, статистически достоверно ниже, чем у пациентов 2006 года (P < 0,001). Несмотря на то, что средний уровень вирусемии на современном этапе выше, чем в 2006 году, статистически достоверных отличий не получено.

Группа пациентов, вставших на учет через 10 лет после лабораторного выявления, была лишь на современном этапе (2010–2013 гг.) и составила она 6,1% (44 человека). Из них 36 человек (81,2%) имели продвинутые стадии ВИЧ-инфекции: из них у 9,1% (4 человека) ВИЧ-инфекция находилась на стадии

СПИДа-4В; у 8 человек (18,2%), несмотря на длительный срок инфицирования, была выставлена субклиническая стадия ВИЧ-инфекции – 3.

У 25,6% (11 человек) уровень CD4-лимфоцитов был более 350 кл/мкл; у 10 человек (23,3%) – от 200 до 350 кл/мкл; у 17 (39,5%) – от 50 до 199 кл/мкл; у 11,6% (5 человек) – менее 50 кл/мкл (см. рис. 13, 14, 15).

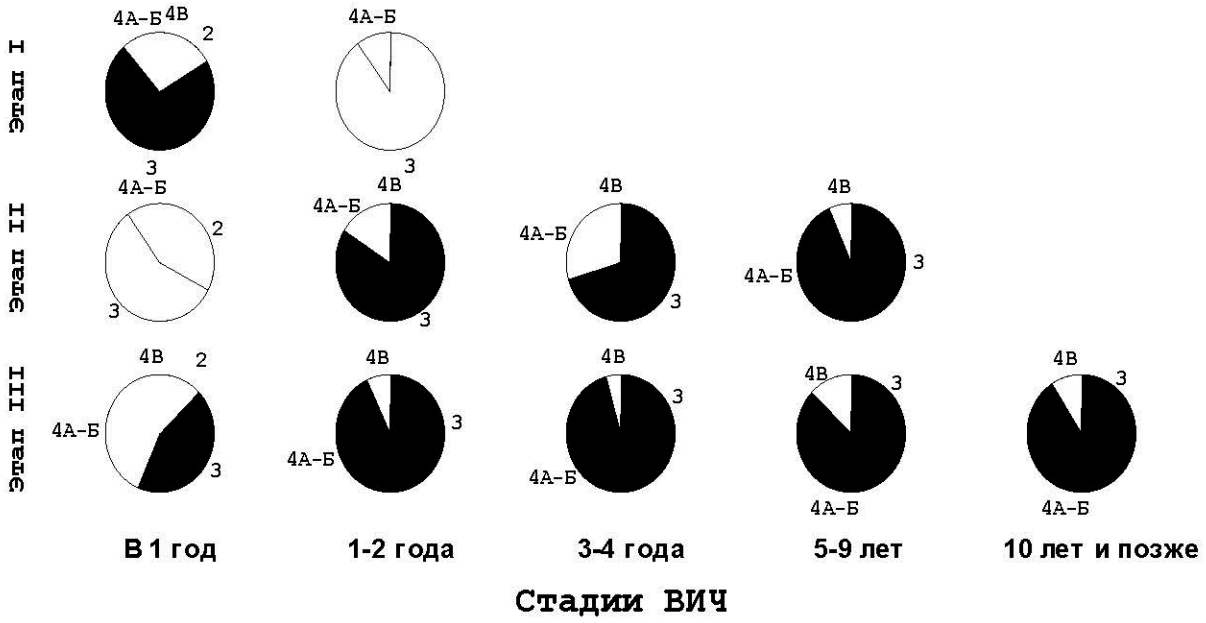

Рис. 13. Соотношение стадий ВИЧ-инфекции на разных этапах эпидемии в различные периоды постановки пациентов на диспансерный учет

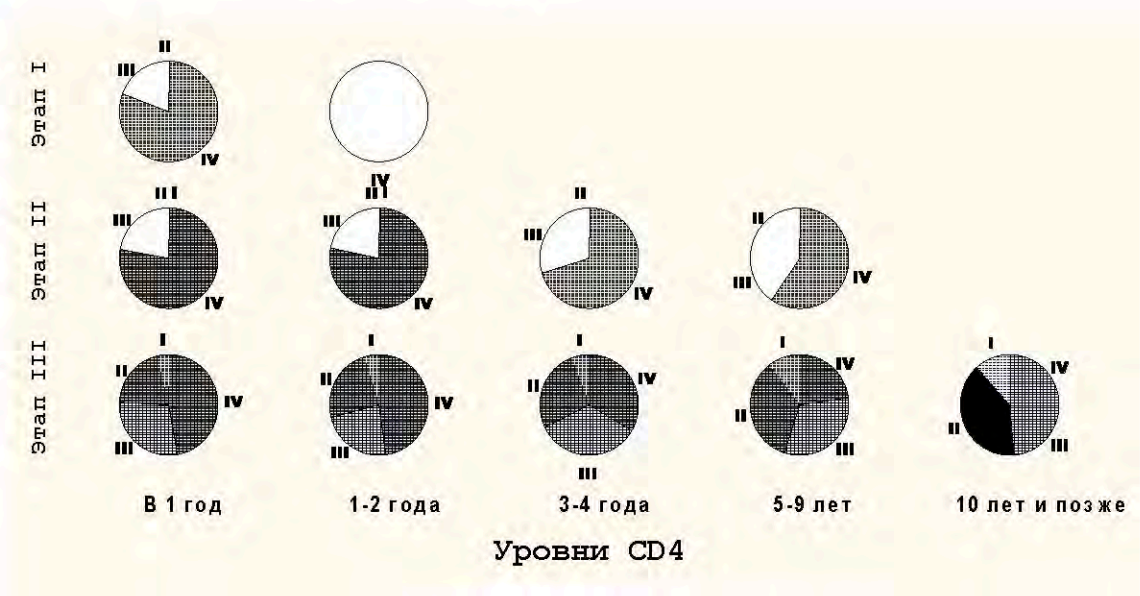

Рис. 14. Соотношение уровня CD4-лимфоцитов на разных этапах эпидемии в различные периоды постановки пациентов на диспансерный учет: Условные обозначения уровней CD4: I – менее 50 кл/мкл; II – 50–200 кл/мкл; III – 200–350 кл/мкл; IV – 350 кл/мкл и более.

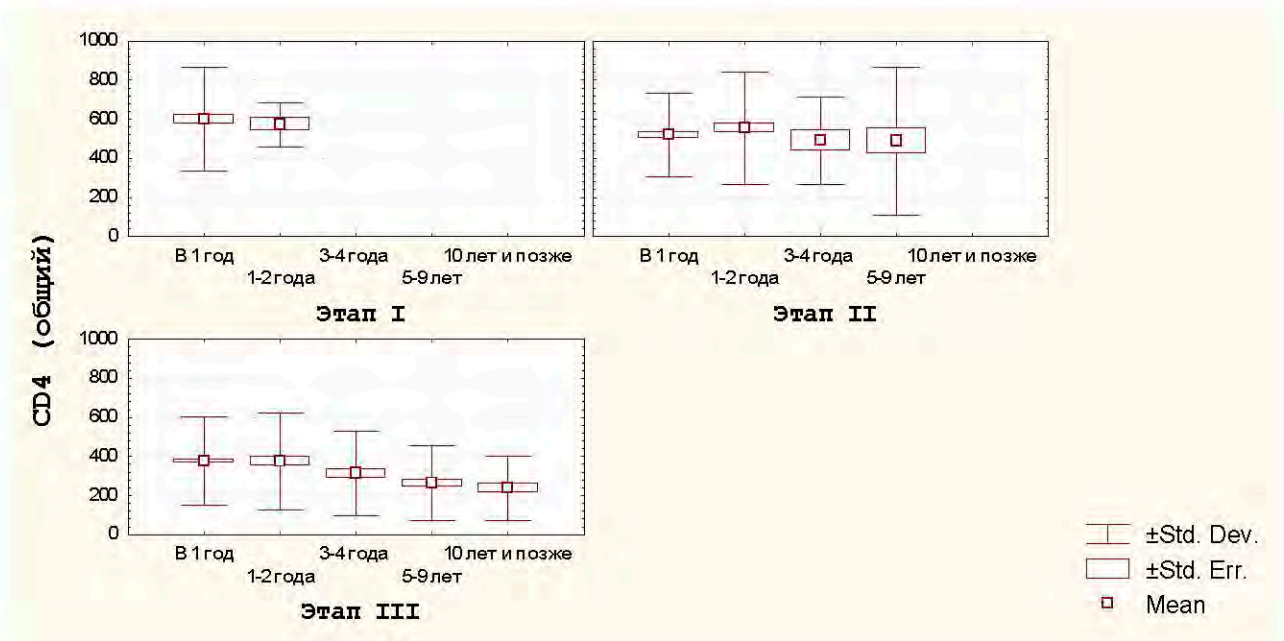

Рис. 15. Средний уровень CD4-лимфоцитов ВИЧ-инфицированных пациентов на разных этапах эпидемии в различные периоды постановки на диспансерный учет

3.6.3. Причины поздней постановки пациентов на диспансерный учет

Были проанализированы причины несвоевременной постановки ВИЧ-инфицированных на диспансерный учет (табл. 12). Основной причиной несвоевременной постановки на диспансерный учет в начале 2000-х годов было активное употребление наркотиков (82,4%). Эту же причину в 2006 году указали 71,2% (42 человека). Кроме этого, 6 человек (10,2%) в 2006 году и 21 (13,8%) в 2010–2011 годах заявили о страхе, посещения Центра СПИДа и официальном наблюдении в государственном учреждении. Люди боятся огласки диагноза, которая может привести к дискриминации. Обращает на себя внимания тот факт, что около 7% пациентов во втором и третьем периодах эпидемии заявили, что они не знали о раннем положительном результате. Это говорит о том, что в лечебных учреждениях, где была выявлена ВИЧ-инфекция, не проводились дотестовое и послетестовое консультирование. Скорее всего, положительный результат приходил из лаборатории уже после выписки пациента и не сообщался ему.

Таблица 12

Причины несвоевременной постановки ВИЧ-инфицированных на диспансерный учет на разных этапах эпидемии

Причины	Годы постановки на учет		
	2000–2002 гг.	2006 г.	2010–2011 гг.
Активное употребление наркотиков	14 (82,4%)	42 (71,2%)	65 (42,8%)
Нахождение в МЛС	–	5 (8,5%)	14 (9,2%)
Страх перед дискриминацией	–	6 (10,2%)	21 (13,8%)
Не знал о положительном анализе	–	4 (6,8%)	12 (7,9%)
Находился на реабилитации	–	–	2 (1,3%)
Прибыл из другого города	–	–	19 (12,5%)
Причина неизвестна	3 (17,6%)	2 (3,4%)	19 (12,5%)
Всего	17	59	152 (100%)

3.7. Эффективность диспансерного наблюдения

Для оценки диспансерного наблюдения была взята группа первого этапа эпидемии, которая идеально подходила для этого. У подавляющего большинства пациентов ВИЧ-инфекция была выявлена на ранних стадиях и в течение 2-х лет с момента лабораторного обнаружения ВИЧ, все встали на диспансерный учет. Данная группа состояла из 129 человек (68 мужчин и 61 женщина). Все пациенты были поставлены на диспансерный учет в 2000–2002 годах. В группе преобладали лица, относящиеся к возрастной категории 18–29 лет (табл. 13).

Таблица 13

Распределение ВИЧ-инфицированных, наблюдавшихся более 12 лет, по возрасту и полу

Возраст	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс	%	абс	%	абс	%
18–19 лет	12	17,6	21	34,4	33	25,6
20–29 лет	42	61,8	30	49,2	72	55,8
30–39 лет	9	13,3	9	14,8	18	13,9
40–49 лет	3	4,4	1	1,6	4	3,1
50 лет и старше	2	2,9	0	0	2	1,6
Всего	68	100	61	100	129	100

Уровень возраста колебался от 15 до 60 лет. Средний возраст составил 24,4 ± 0,7 лет (медиана – 22 года, стандартное отклонение – 7,5 лет). Средний возраст женщин 22,6 ± 0,7 лет (медиана – 21, стандартное отклонение – 5,3). Средний возраст мужчин 26,0 ± 1,0 (медиана – 24, стандартное отклонение – 8,8). Статистически достоверной разницы нет.

В группе преобладали лица, которые инфицировались при внутривенном введении наркотиков. Они составили 71,3% (табл. 14).

Таблица 14

Распределение ВИЧ-инфицированных, наблюдавшихся более 12 лет, по путям инфицирования и полу

Путь инфицирования	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс	%	абс	%	абс	%
Внутривенный	49	72,1	43	70,5	92	71,3
Гетеросексуальный	12	17,6	18	29,5	30	23,3
Гомосексуальный	7	10,3	–	–	7	5,4
Всего	68	100	61	100	129	100

У подавляющего большинства пациентов (90,6%) ВИЧ-инфекция находилась на ранних стадиях развития заболевания – субклиническая + острая фаза. У 8,6% больных ВИЧ-инфекция находилась на стадиях 4А-Б; у одного пациента (0,8%) была диагностирована стадия СПИДа (табл. 15).

Таблица 15

Распределение ВИЧ-инфицированных, наблюдавшихся более 12 лет, по стадиям ВИЧ-инфекции и полу

Стадии ВИЧ-инфекции	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс	%	абс	%	абс	%
2А	6	8,8	4	6,6	10	7,8
2Б	1	1,4	2	3,3	3	2,3
2В	0	0	0	0	0	0
3	54	79,4	50	81,9	104	80,5
4А	5	7,4	5	8,2	10	7,8
4Б	1	1,5	0	0	1	0,8
4В	1	1,5	0	0	1	0,8
Всего	68	100	61	100	129	100

Уровень CD4-лимфоцитов при постановке на диспансерный учет варьировал от 157 до 1525 кл/мкл и составил в среднем 609,7 ± 22,9 кл/мкл (медиана – 573, стандартное отклонение – 254,8). Процентное соотношение

варьировало от 9 до 52 и составило в среднем 29,2 ± 0,8 (медиана – 28,5, стандартное отклонение – 8,5). Вирусная нагрузка была определена лишь у 7 человек. Она варьировала от 15 тыс. до 1 480 тыс. коп/мл и составила в среднем 247 886 ± 205 666 коп/мл (медиана – 51 000, стандартное отклонение – 544 141).

Ежегодно на диспансерный осмотр и сдачу контрольных анализов являлось от 37,1 до 58,0%. Данные представлены в табл. 16.

Таблица 16

Количество пациентов, проходивших постоянное диспансерное обследование с лабораторным обследованием, по годам (2003–2013 гг.)

Год наблюдения	Кол-во пациентов	
	абс.	%
2003	55	52,4
2004	39	37,1
2005	39	37,1
2006	52	49,5
2007	50	47,6
2008	54	51,4
2009	61	58,0
2010	55	52,4
2011	67	63,8
2012	43	41,0
2013	52	49,5

По характеру диспансеризации (регулярности наблюдения) можно выделить три группы.

Первая группа – пациенты с высокой приверженностью к диспансерному наблюдению – 37 пациентов (28,7%). Пациенты этой группы регулярно проходили обследование, после назначения им ВААРТ терапию не прерывали.

Вторая группа была со средним уровнем приверженности к диспансерному

наблюдению. Эти пациенты проходили обследование с интервалом в 1–3 года, прервали назначенную им терапию – 33 пациента (25,6%).

Третья группа с низким уровнем приверженности к диспансерному наблюдению составила 59 человек (45,7%). Пациенты этой группы либо сразу пропали из-под наблюдения после постановки на учет – 24 человека (18,6%), либо являлись на диспансерное обследование с интервалом в несколько лет, за 12 лет проходили обследование от 1 до 3 раз, уклонялись от контактов с медицинскими работниками, терапия им не назначалась – 35 человек (27,1%). Данные представлены в табл. 17.

Таблица 17

Распределение пациентов по характеру диспансеризации (n = 129)

Характер диспансеризации	**Кол-во пациентов**	
	абс	**%**
Первая группа (высокая приверженность ДН)	37	28,7
Вторая группа (средняя приверженность ДН)	33	25,6
Третья группа (низкая приверженность ДН), из них:	59	45,7
– сразу пропали из-под наблюдения	24	18,6
– проходили обследование эпизодически	35	27,1
Всего	129	100

Все эти три группы при постановке на диспансерный учет были сопоставимы по возрасту, путям передачи и клинико-иммунологической характеристике.

В первой группе 23 пациента (62,1%) инфицировались при внутривенном введении наркотиков, во второй и третьей – 25 (75,8%) и 44 (74,6%) соответственно. При постановке на диспансерный учет все группы были

сопоставимы по уровню CD4-лимфоцитов. Средний уровень CD4-лимфоцитов первой группы составил 577,4 ± 59,7 кл/мкл, второй и третьей – 566,2 ± 59,8 кл/мкл и 582,5 ± 35,4 кл/мкл соответственно (табл. 18).

Таблица 18

Средний уровень CD4-лимфоцитов у пациентов во время постановки на ДН

Группы пациентов	Среднее CD4, кл/мкл	Min–max, кл/мкл	Медиана, кл/мкл	Стандартное отклонение
Первая группа	577,4 ± 59,7	289–1323	471	268,6
Вторая группа	566,2 ± 59,8	72–1379	522	322,2
Третья группа	582,5 ± 35,4	281–902	558,5	173,4

Сопоставить результаты пациентов третьей группы невозможно, так как имеется слишком мало информации.

3.7.1. Сопоставление по клинико-лабораторным показателям групп пациентов, постоянно получающих ВААРТ и прервавших ее

Нами были проанализированы результаты диспансерного наблюдения первой (получающей ВААРТ) и второй (прервавшей ВААРТ) групп пациентов. Конечной точкой отсчета был взят 2013 год.

В 2013 году прошли диспансерное обследование 36 пациентов первой группы (97,3%) и лишь 10 человек (30,3%) из второй. В обеих группах практически у всех пациентов ВИЧ-инфекция находилась на стадии вторичных проявлений: 97,2% пациентов первой группы и 100% пациентов второй группы. В первой группе в стадии СПИДа находились 8,3%, во второй – 63,6% (табл. 19 и рис. 16).

Таблица 19

Распределение ВИЧ-инфицированных первой и второй групп пациентов по стадиям заболевания в 2013 году

Стадии ВИЧ-инфекции	Первая группа (непрерывавшая ВААРТ)		Вторая группа (прервавшая ВААРТ)	
	абс	%	абс	%
3	1	2,8	0	0
4А	26	72,2	4	36,4
4Б	6	16,7	0	0
4В	3	8,3	7	63,6
Всего	36	100	10	100

P < 0,001

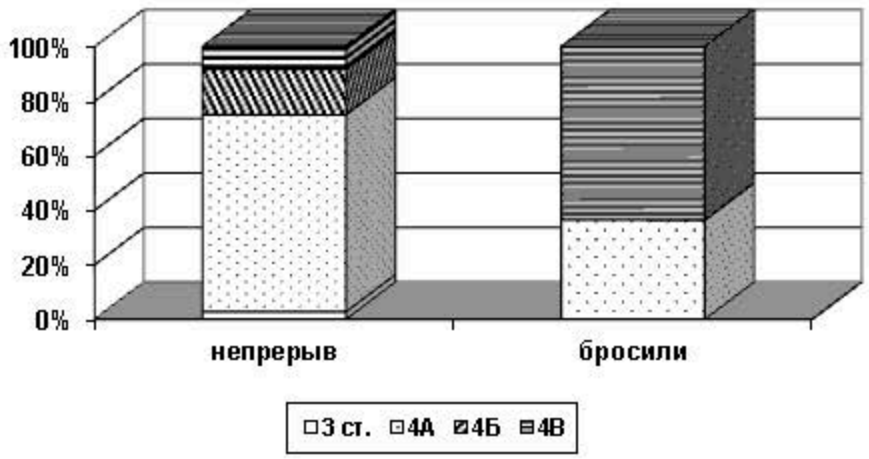

Рис. 16. Распределение ВИЧ-инфицированных первой (непрерывно получающих ВААРТ) и второй групп (прервавших ВААРТ) по стадиям заболевания в 2013 году

Средний уровень CD4-лимфоцитов логично согласуется со стадиями ВИЧ-инфекции, а также зависит от того как пациенты проходят ВААРТ: непрерывно или оставляют лечение по разным причинам (табл. 20). Помимо этого, следует отметить, что через 12 лет диспансерного наблюдения средний уровень CD4-

лимфоцитов в первой группе практически остался прежним, что говорит о фазе ремиссии ВИЧ-инфекции, тогда как во второй группе он снизился в 2,3 раза (рис. 17).

Таблица 20

Средний уровень CD4-лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных, получающих ВААРТ и прервавших ВААРТ

Группы пациентов	CD4-лимфоциты, кл/мкл	
	2000–2002 гг.	2013 г.
Первая группа (получающая ВААРТ)	577,4 ± 59,7	532 ± 42,9
Вторая группа (прервавшая ВААРТ)	566,2 ± 59,8*	235 ± 63,0*

* P < 0,01

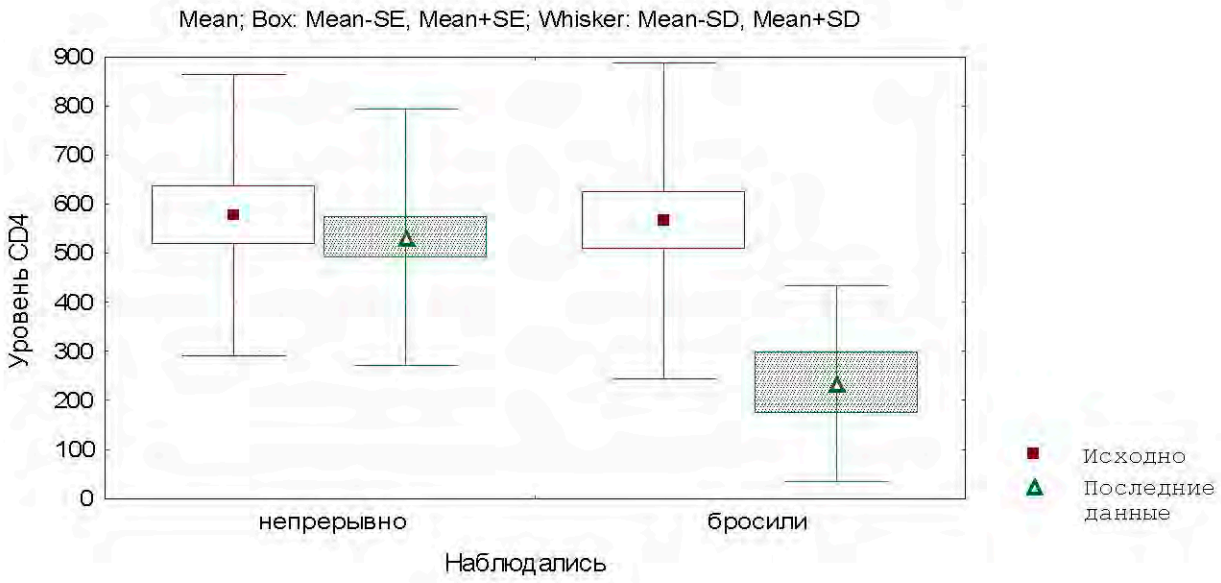

Рис. 17. Динамика уровня CD4-лимфоцитов у пациентов за время 12-летнего периода диспансерного наблюдения в группе непрерывно получающих ВААРТ и прервавших ее

В первой группе через 12 лет после постановки на учет 75,7% пациентов имеют уровень CD4-лимфоцитов более 350 кл/мкл, во второй группе 30% пациентов имеют CD4-лимфоциты менее 200 кл/мкл.

Данные представлены в табл. 21 и на рис. 18.

Таблица 21

Частота уровней CD4-лимфоцитов первой и второй групп пациентов при постановке на ДН и через 12 лет наблюдения

CD4-лимфоциты, кл/мкл	Первая группа				Вторая группа			
	2000–2002 гг.		2013 г.		2000–2002 гг.		2013 г.	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
выше 350	29	78,4	28	75,7	22	75,9	1	10,0
от 200–350	8	21,6	7	18,9	4	13,8	6	60
200 и ниже	0	0	2	5,4	3	10,3	3	30
Всего	37	100	37	100	29	100	10	100

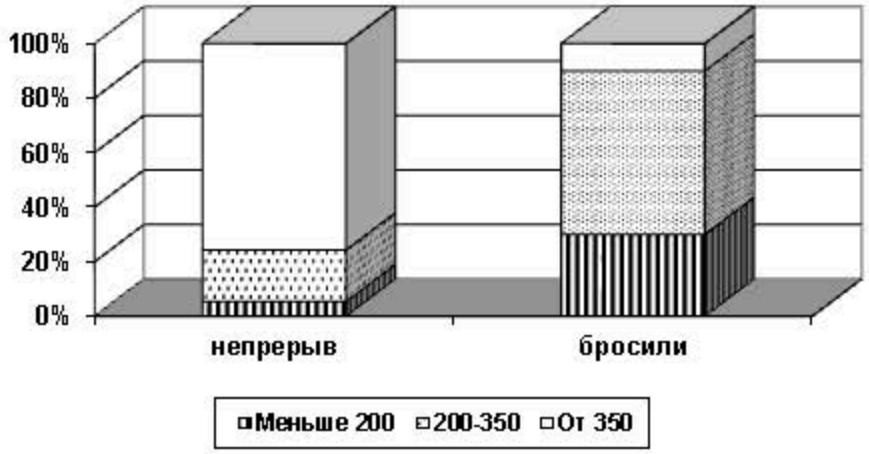

Рис. 18. Частота уровней CD4-лимфоцитов первой и второй групп пациентов при постановке на ДН и через 12 лет наблюдения

Таким образом, несмотря на достаточно большой охват диспансерным наблюдением жителей Санкт-Петербурга, ежегодно проходит регулярное обследование с определением иммунного статуса 50–60%, а 20% зарегистрированных пациентов уходит из-под наблюдения и не поддерживает связь с Центром длительное время. Лишь 28,7% имеют высокий уровень приверженности к диспансерному наблюдению. У 18,3% пациентов, впервые обращающихся за медицинской помощью в Центр СПИДа, лабораторно ВИЧ-инфекция была выявлена более 5 лет назад, а у 6,2% – более 10 лет назад. При этом 8% пациентов не знали о выявленной у них ВИЧ-инфекции и обратились в Центр СПИДа при повторном выявлении, что говорит об отсутствии дотестового и послетестового консультирования в некоторых лечебных учреждениях.

Кроме того, 52,7% пациентов с вновь выявленной ВИЧ-инфекцией на современном этапе имеют CD4-лимфоциты менее 350 кл/мкл. ВИЧ-инфекция у этой группы пациентов находится на стадии вторичных проявлений. Этот факт свидетельствует о позднем выявлении ВИЧ-инфекции, что может быть связано с плохой обращаемостью за медицинской помощью, а также с отсутствием настороженности у медицинских работников в лечебно-профилактических учреждениях различного профиля. В группе пациентов, у которых заболевание было выявлено на ранних стадиях в 2000–2002 годы, на сегодняшний день лишь у 28,7% ВИЧ-инфекция находится в стадии ремиссии на фоне ВААРТ. 25,6% пациентов прерывали терапию по различным причинам. 20% пациентов, получавших ВААРТ в 2013 году, начали лечение только на 11-м – 12-м году наблюдения.